

W. D. M. PATON, M. A., B. M.

PROFESSOR OF PHARMACOLOGY - ROYAL COLLEGE OF SURGEONS - LONDRA

# Basi farmacologiche dei derivati del metonio

Estratto

da « Recenti Progressi in Medicina »

Vol. XIX, n. 2 - Agosto 1955

*“ Il Pensiero Scientifico ”*

---

*Editrice in Roma*



Digitized by the Internet Archive  
in 2018 with funding from  
Wellcome Library

<https://archive.org/details/b30634076>

# BASI FARMACOLOGICHE DEI DERIVATI DEL METONIO

1. Introduzione
  2. Proprietà generali dei composti affini all'acetilcolina
  3. Paralisi dei gangli neurovegetativi
    - a) Farmaci che stimolano il ganglio
    - b) Specificità degli agenti di blocco gangliare
    - c) Condizioni che regolano l'effetto dei ganglioplegici
  4. Conclusioni
  5. Il blocco della trasmissione neuromuscolare
    - a) Fenomeni osservabili nella pratica clinica riferibili al particolare meccanismo di azione di un agente di blocco neuromuscolare
    - b) Succinilcolina
    - c) Il problema del blocco neuromuscolare "misto"
    - d) Rapporti tra struttura chimica ed azione farmacologica
  6. Conclusioni
- Bibliografia

## 1. Introduzione

La genealogia dei derivati del metonio può esser fatta risalire almeno fino ai classici lavori di Crum Brown e Fraser apparsi nel 1868. Questi ricercatori notarono che, in numerosi alcaloidi (che pure possedevano azioni tanto dissimili quanto la capacità di produrre convulsioni o quella di produrre il sonno), l'azione farmacologica specifica poteva essere abolita mediante una semplice trasformazione chimica e venire sostituita da un'azione unica comune, cioè la capacità di paralizzare la giunzione neuromuscolare. Questa trasformazione si otteneva in modo assai semplice, trasformando i composti da amine in sali quaternari di ammonio. A quell'epoca risale l'interesse per i sali quaternari di ammonio come agenti di vari tipi di paralisi; il lavoro di Crum Brown e Fraser rappresenta il primo esempio, e forse ancora oggi il più notevole, di correlazione tra struttura chimica ed azione farmacologica.

Prescindendo dal lento sviluppo delle conoscenze chimiche sugli alcaloidi del curaro, il successivo progresso di notevole importanza venne fatto da Langley (1907-1909) quando, nel corso dei suoi esperimenti sul curaro e sulla nicotina, egli fu portato ad ammettere l'esistenza nel muscolo di una

sostanza recettrice specifica su cui la nicotina agisce per produrre la contrazione del muscolo di rana e su cui il curaro esercita il suo antagonismo. Da questo lavoro trae origine tutta la concezione della placca motrice terminale quale zona specifica per l'eccitabilità chimica.

Il terzo progresso importante fu dovuto agli studi di Dale su vari eteri ed esteri della colina per i quali vivo interesse era stato suscitato dai lavori di Reid Hunt, che aveva dimostrato come uno di questi esteri, l'acetilcolina, avesse un'attività straordinariamente spiccata nell'abbassare la pressione sanguigna. Dale trovò che questi derivati della colina possedevano un vasto numero di azioni, che potevano essere raggruppate in due grandi classi e che egli denominò "azioni muscariniche", per la somiglianza con i ben noti effetti della muscarina, ed "azioni nicotiniche", per la somiglianza con gli effetti della nicotina. Egli inoltre dimostrò che i vari membri della famiglia dei derivati della colina possiedono azione muscarinica e nicotinica in proporzioni diverse. Poco più tardi (1914), in collaborazione con J. H. Burn, Dale prese in esame due composti particolarmente semplici, il tetrametilammonio (TMA) ed il tetraetilammonio (TEA). Gli AA. dimostrarono che il TMA aveva come attività dominante quella di stimolare i gangli del sistema autonomo, mentre il TEA sembrava sprovvisto di azione stimolante, ma poteva paralizzare i gangli neurovegetativi ed agire da antagonista del TMA. Già nel 1915 si era quindi delineato un quadro d'insieme da cui appariva che i sali quaternari di ammonio potevano in genere ostacolare la trasmissione neuromuscolare, probabilmente mediante un'azione ancora non ben definita su una sostanza recettrice specifica del muscolo; tra questi sali, per quanto riguarda i gangli neurovegetativi, si era dimostrata l'esistenza di almeno una coppia di composti antagonisti, di cui un membro aveva azione predominante di stimolo, mentre l'altro aveva azione predominante di inibizione.

L'ulteriore progresso dell'argomento fu ritardato, in parte perchè altri problemi sembrarono più interessanti, in parte perchè la base fisiologica su cui basare le nuove scoperte era ancora discussa. La strada ad ulteriori progressi fu perciò aperta solo dagli esperimenti fondamentali di Dale, Feldberg, Guddum e Brown sulla trasmissione chimica alla sinapsi neuromuscolare e gangliare. Questi AA. dimostrarono che l'acetilcolina interveniva come mediatore non solo a livello degli effettori parasimpatici periferici, ma anche nella sinapsi neuromuscolare e gangliare. (Per una trattazione comprensiva vedi Brown, 1937). Ma per tutto questo genere di lavoro non esisteva alcuna applicazione pratica immediata che potesse essere di sprone al suo avanzare, così come spesso accade quando vi sono possibilità applicative.

Un nuovo stimolo a proseguire in questo campo di ricerche provenne da due direzioni diverse. Nel campo della giunzione neuromuscolare dobbiamo molto a Bovet, che, prendendo l'avvio dalla struttura chimica della d-tubocurarina da poco stabilita (la sostanza fu isolata da King nel 1935 e



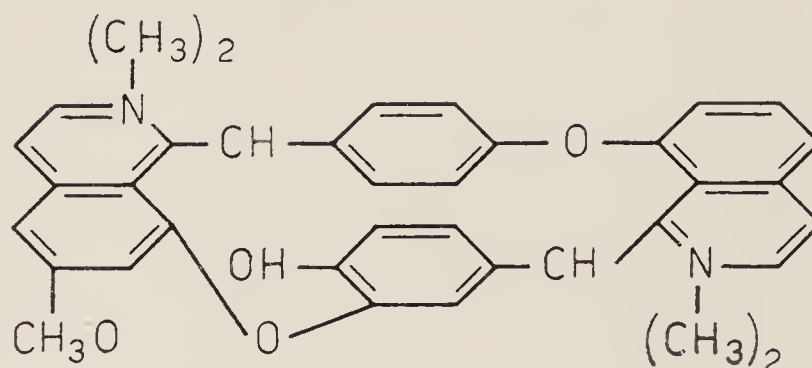
la sua struttura chiarita negli anni seguenti), riuscì a dimostrare che dopo aver introdotto notevoli semplificazioni nella complessa molecola di questo composto si potevano ottenere nuovi composti di sintesi ad azione curaro-simile (Bovet e coll., 1946-1947). Egli, infatti, riuscì a produrre un certo numero di composti che si possono considerare buoni sostituti clinici della d-tubocurarina, ed uno di questi composti ("Flaxedil", "Gallamine") è oggi molto diffuso. Il suo lavoro suscitò in tutto il mondo molto interesse per i sali quaternari di ammonio e per la capacità di questi composti di provocare un blocco neuromuscolare. Il secondo stimolo venne dall'interesse suscitato da Acheson e Moe (1946) per il tetraetilammonio come agente paralizzante dei gangli neurovegetativi. Questi ricercatori ripresero le osservazioni di Burn e Dale sul TEA e dimostrarono dettagliatamente che il tetraetilammonio è in effetti un ganglioplegico abbastanza specifico e definirono le caratteristiche di questa sua azione. In seguito a questi studi, il TEA fu largamente usato in ricerche sulla funzione del sistema autonomo nell'uomo e negli animali e trovò impiego temporaneo (per quanto non molto soddisfacente) in terapia.

Verso il 1947 si era quindi formato un terreno adatto sul quale ogni sale quaternario di ammonio poteva attecchire e produrre i suoi frutti: si erano, infatti, stabiliti i concetti basilari della trasmissione sinaptica periferica, i metodi per studiarla e le possibilità di utilizzare clinicamente i farmaci che interferiscono su di essa. Era, quindi, solo questione di tempo perchè si arrivasse alla descrizione degli agenti ganglioplegici e neuromuscoloplegici più semplici, cioè l'esametonio e il decametonio. E' interessante notare che questi composti erano stati in effetti sintetizzati molti anni prima e che la succinilcolina, ad essi molto affine ed oggi la sostanza più usata come rilassante muscolare, era stata perfino sottoposta a prove farmacologiche (Hunt e Taveau, 1911) circa alla stessa epoca dei primi studi sull'acetilcolina; per una strana ironia del caso essa venne saggiata su un animale già paralizzato dal curaro, cosicchè la sua azione più caratteristica sfuggì all'osservazione.

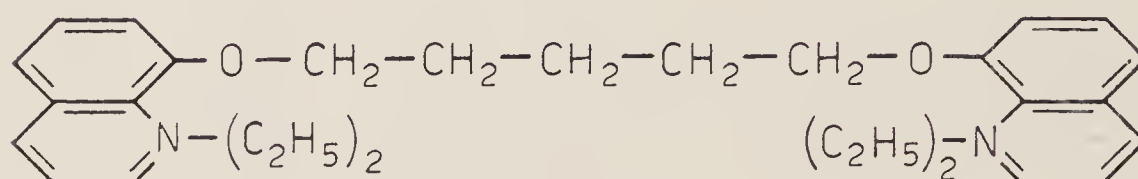
## 2. Proprietà generali dei composti affini all'acetilcolina

Per avere un quadro esatto dei derivati del metonio e dei composti ad essi affini è conveniente definire chiaramente le azioni dell'acetilcolina stessa, che sono così strettamente vicini alle proprietà degli altri sali quaternari di ammonio. Gli effetti dell'acetilcolina furono dapprima distinti, come già si è detto, in effetti nicotinici ed effetti muscarinici. Il gruppo delle azioni muscariniche dell'acetilcolina risponde nella classificazione odierna a tre requisiti fondamentali:

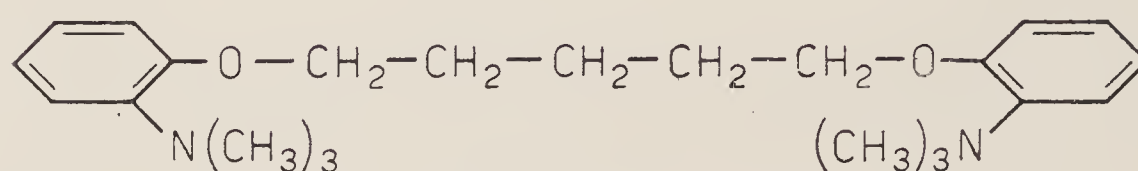
- 1) gli effetti devono essere analoghi a quelli della muscarina;
- 2) l'azione deve riprodurre gli effetti di stimolo dei nervi parasimpatici (ed anche l'anomalia apparente di stimolare la secrezione sudorale le cui ghiandole sono innervate dal simpatico);



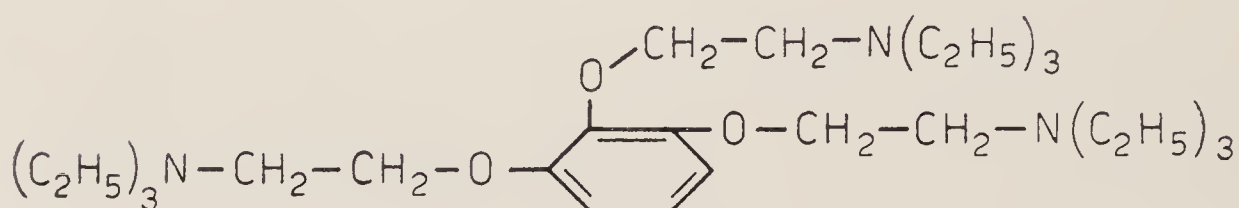
D-TUBOCURARINA



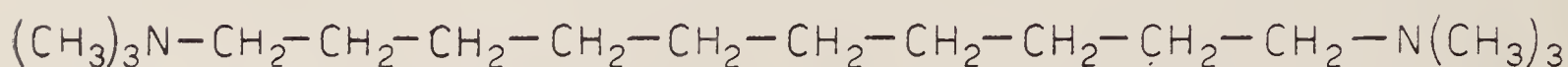
R P 3381



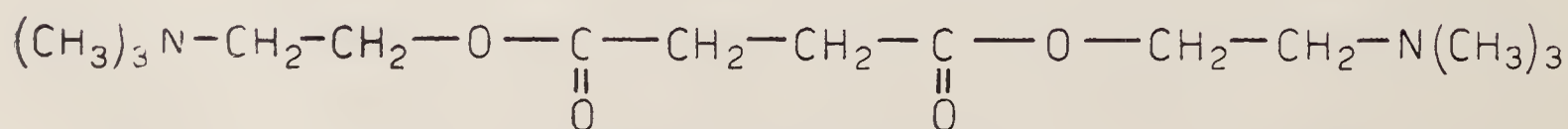
R P 3565



FLAXEDIL



DECAMETONIO



SUCCINILDICOLINA

Fig. 1 - Sviluppo dei ganglioplegici per semplificazioni successive dalla d-tubocurarina, isolata e caratterizzata da King (1935-37) attraverso il RP 3381 (1946), il RP 3565 (1947) ed il Flaxedil (1947) fino al decametonio (1948) ed alla succinilcolina.

3) gli effetti devono esser sensibili a piccole dosi di atropina.

Per quanto con il tempo si sia visto che talvolta è difficile decidere se una data azione è o non è muscarinica, nelle grandi linee non vi è dubbio che l'isolamento di questo gruppo di proprietà abbia molto contribuito a chiarificare il campo.

Il secondo gruppo, quello delle azioni nicotiniche, è più difficile a definire. Dapprima furono indicate come nicotiniche le azioni sul muscolo striato e sulle cellule gangliari neurovegetative; esse sono tipicamente resistenti all'atropina, ma sono sensibili a farmaci del tipo del curaro. Ma il concetto di azione nicotinica divenne sempre più complicato, specialmente quando si scoprirono altre sostanze con azioni sui vari sistemi in parte diverse da quelle dell'acetilcolina. Questo argomento è ancora complesso e per il momento conviene forse limitarsi a definire le principali azioni nicotiniche senza discuterle nei dettagli.

- 1) Stimolazione dei muscoli striati.
- 2) Stimolazione dei gangli neurovegetativi.
- 3) Stimolazione della secrezione della midollare surrenale.
- 4) Stimolazione di riflessi assonici e dei chemiorecettori.
- 5) Effetti centrali vari.

Tali sono, quindi, le azioni principali dell'acetilcolina. Ma un dato farmaco affine all'acetilcolina può mostrare la sua parentela con questa sostanza, per quanto riguarda le suddette azioni, non in un sol modo, ma almeno in tre modi diversi:

a) può somigliare all'acetilcolina nel riprodurre una o più di queste azioni (acetilcolino-mimetico).

b) può agire come antagonista in rapporto a una o più di queste azioni, cioè bloccando l'acetilcolina;

c) può potenziare l'azione dell'acetilcolina somministrata per iniezione o liberata alle terminazioni nervose interferendo con la colinesterasi (enzima che distrugge l'acetilcolina alla sinapsi o altrove), cioè esso protegge l'acetilcolina.

Vi è così un ampio campo di modalità mediante le quali un dato composto, che faccia parte della famiglia dell'acetilcolina, può esprimere la sua individualità particolare. I dettagli di questi rapporti di parentela riguardano principalmente il farmacologo; ma una conoscenza generica di essi può aiutare chiunque usi farmaci di questo tipo ad interpretare azioni altrimenti inspiegabili. Vedremo in seguito diversi esempi di come queste somiglianze di classe si manifestino inaspettatamente.



### 3. Paralisi dei gangli neurovegetativi

Un farmaco ganglioplegico può attrarre su di sè l'attenzione in diversi modi, anche se non lo si sta studiando appositamente. Così, e questo avvenne per l'esametonio, si può osservare che, iniettandolo in un coniglio, le orecchie dell'animale diventano congeste, calde e rosse (fig. 2). Altre volte il segno

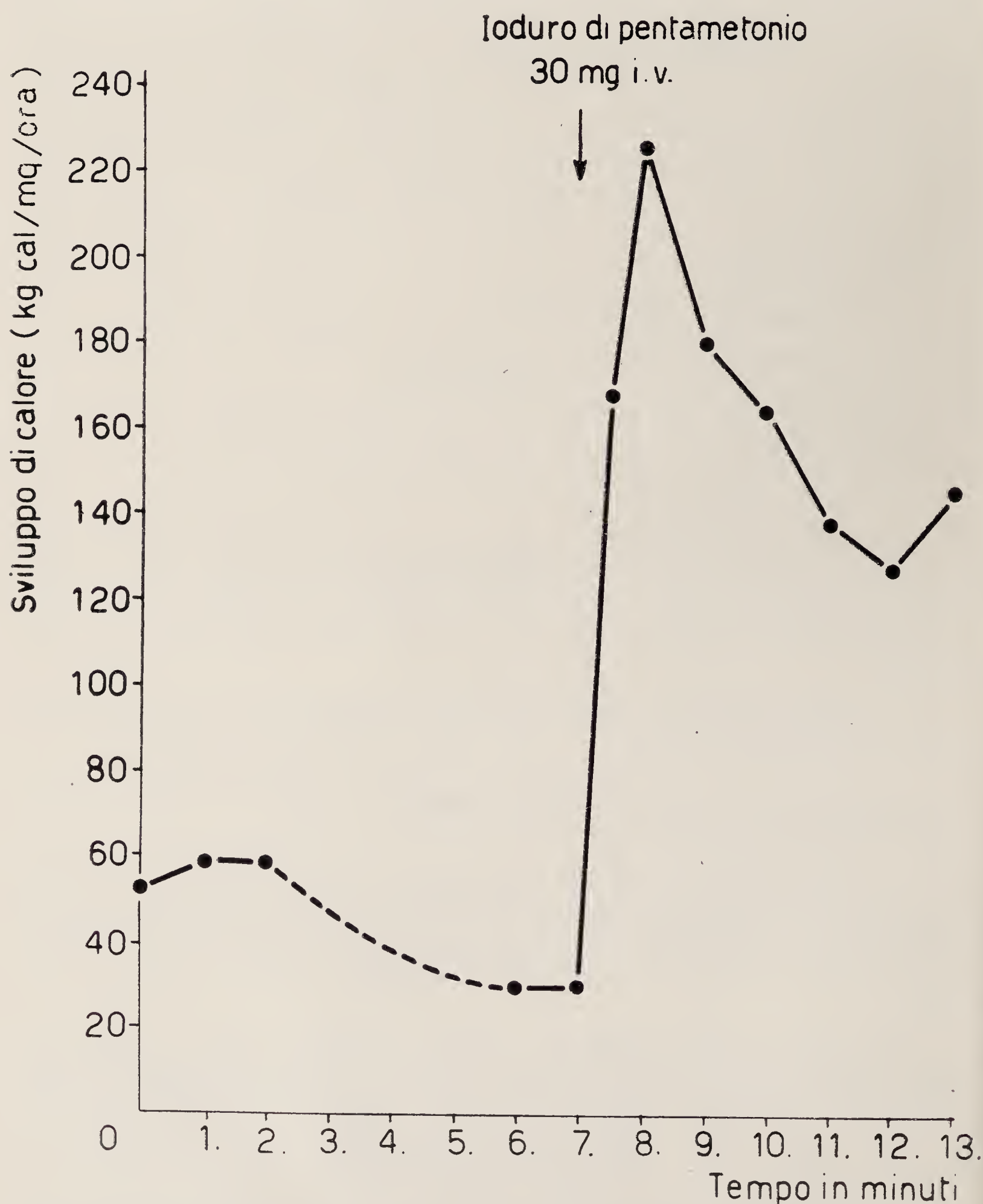


Fig. 2 - Aumento della dispersione di calore dell'orecchio di coniglio in seguito alla congestione prodotta dall'iniezione di un ganglioplegico (Paton e Zaimis, 1951).



dominante è una caduta della pressione sanguigna quando il farmaco viene iniettato in un animale anestetizzato (fig. 3). Un terzo sintomo, che si manifesta solo quando già si sospetta la possibilità di un blocco gangliare, è il rilassamento della membrana nittitante dell'occhio del gatto quando questa sia preventivamente mantenuta in stato di contrazione mediante stimolazione del tronco simpatico cervicale (fig. 3).

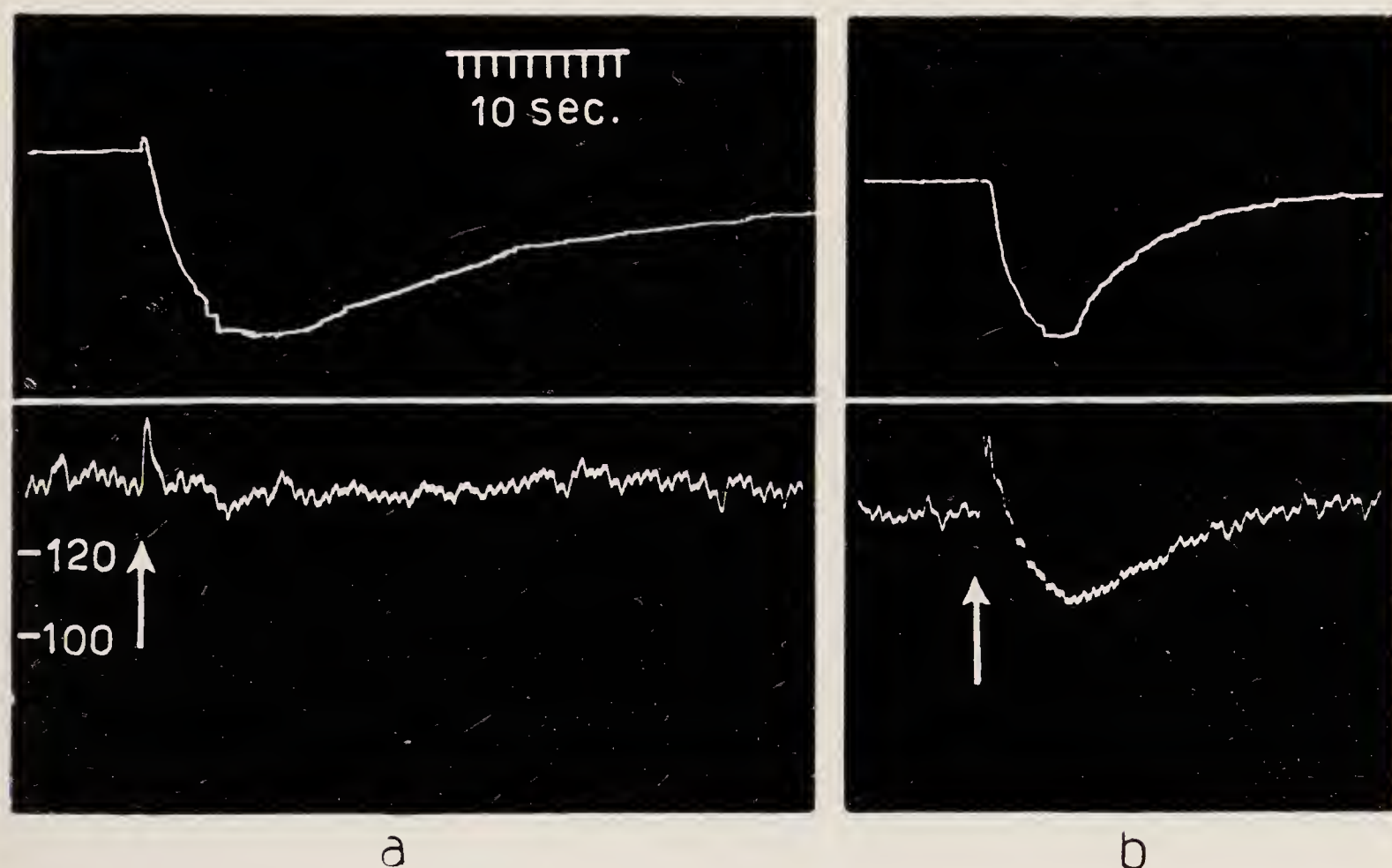


Fig. 3 - Tracciati dell'effetto di 0,23 mg/kg di ioduro di esametonio (a) e di 1,5 mg/kg di ioduro di tetraetilammonio (b) sulla membrana nittitante di un gatto trattato con cloralio (tracciati superiori) e sulla pressione arteriosa (tracciati inferiori) (Paton e Zaimis, 1951).

Tutte queste osservazioni dimostrano semplicemente che, ove esista una attività del sistema autonomo, naturale o indotta artificialmente, il farmaco ha prodotto il rilassamento dell'effettore sottoposto ad eccitazione neurovegetativa. Ma, analizzando la situazione, appare chiaramente che queste semplici osservazioni non dimostrano che il farmaco ha realmente paralizzato i gangli del sistema autonomo. Se si rappresenta la situazione in un diagramma, come nella figura 4, si può vedere che vi è un grande numero di altri punti dove l'azione del farmaco può esercitarsi, anche se si considerano solo meccanismi localizzati anatomicamente tra un qualche punto del nervo pregangliare e l'organo effettore stesso. Il farmaco potrebbe, infatti, ostacolare la conduzione nervosa nel tronco pregangliare o nel tronco postgangliare (azione 1 o 4), ovvero agire sulle fini terminazioni nervose che liberano acetilcolina nel ganglio o sul mediatore stesso nell'organo (azione 2 o 5); potrebbe agire da antagonista in competizione a livello dell'organo effettore (azione 6), ad esempio se

possiede attività anti-adrenalinica, o potrebbe avere un'azione rilassante diretta sull'effettore stesso (azione 7), come, ad esempio, si crede che l'abbiano i nitriti sui muscoli lisci. Per escludere nettamente tutti questi altri sei possibili meccanismi di azioni di un particolare composto, è necessario uno studio farmacologico attento che segua criteri logici.

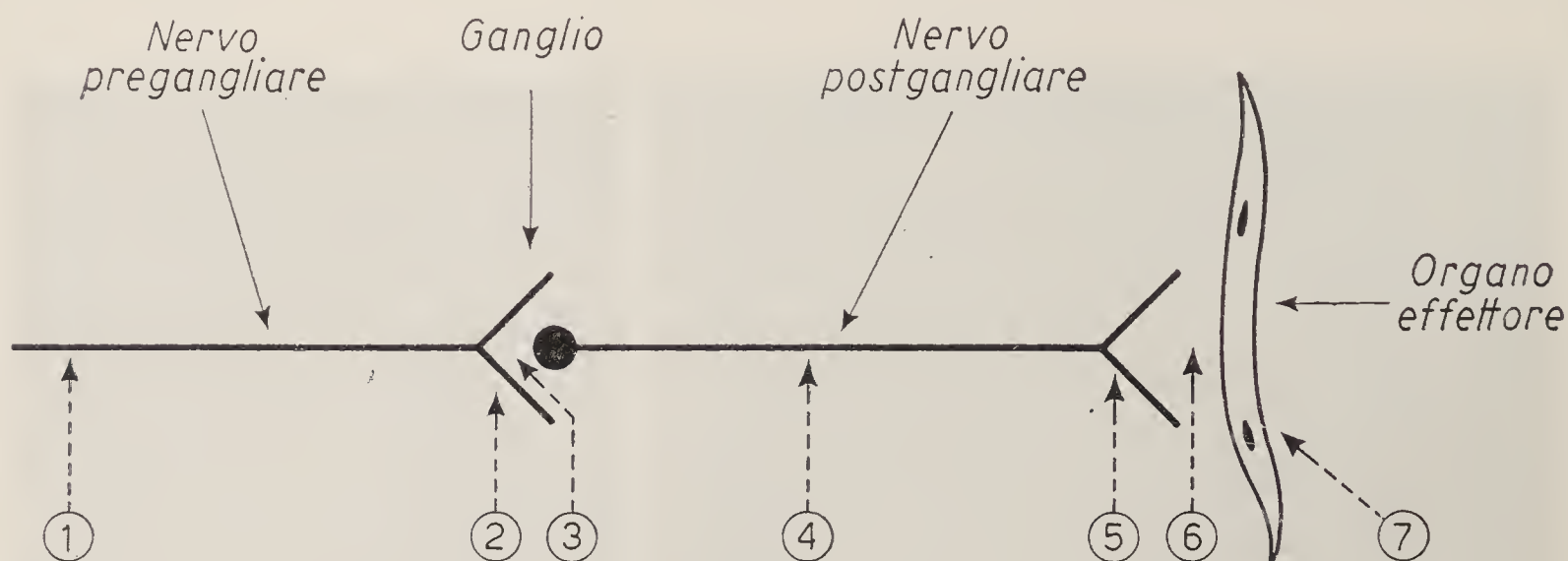


Fig. 4 - Rappresentazione schematica di alcune delle possibili azioni periferiche esercitate da un farmaco che provoca blocco gangliare.

Anzitutto si confrontano gli effetti della stimolazione pregangliare e postgangliare del nervo. Si fa questo confronto situando degli elettrodi sul tronco pregangliare e sul tronco postgangliare del ganglio cervicale superiore (fig. 5). Se la sostanza ha azione ganglioplegica specifica, si osserva che, pur essendo la trasmissione dello stimolo pregangliare completamente abolita, viene conservata la risposta alla stimolazione postgangliare. Un tale esperimento ci permette di stabilire che il farmaco non influisce sull'organo innervato, non ostacola la liberazione del mediatore chimico alla terminazione periferica del nervo postgangliare, nè l'azione del mediatore stesso, e non agisce sulla conduzione lungo il tronco nervoso principale. Con un solo esperimento si escludono così quattro meccanismi di azione possibili.

La seconda prova è un po' più difficile. Bisogna determinare se la liberazione dell'acetilcolina nel ganglio continua normalmente in presenza del farmaco. A questo scopo il ganglio deve essere perfuso con un liquido che contenga un inibitore della colinesterasi, in modo che l'acetilcolina che abitualmente si libera non venga distrutta. Il liquido di perfusione deve poi essere saggiato su qualcosa di sensibile, come la pressione sanguigna del gatto o il muscolo della sanguisuga o il cuore di rana o il muscolo retto dell'addome di rana. Se la sostanza in studio ha azione ganglioplegica specifica, si osservano i risultati riportati nella figura 6: precisamente si vede che, pur abolendo il farmaco completamente la risposta dell'organo effettore, la quantità di mediatore che si libera nel ganglio per stimolazione del nervo pregangliare e che è contenuta nel liquido di perfusione non è diminuita. Questo risultato



esclude i due altri meccanismi di azione, quello cioè di ridurre la liberazione dell'acetilcolina e quello di paralizzare la conduzione nel tronco pregangliare. Il farmaco in questione deve perciò essere una sostanza che, senza interferire con le strutture nervose o con l'organo effettore, è capace di impedire che l'acetilcolina che si libera abbia il suo effetto abituale. In altre parole, si è così dimostrato che il farmaco che blocca il ganglio è un antagonista competitivo dell'acetilcolina all'interno del ganglio stesso.

2 mg di C6

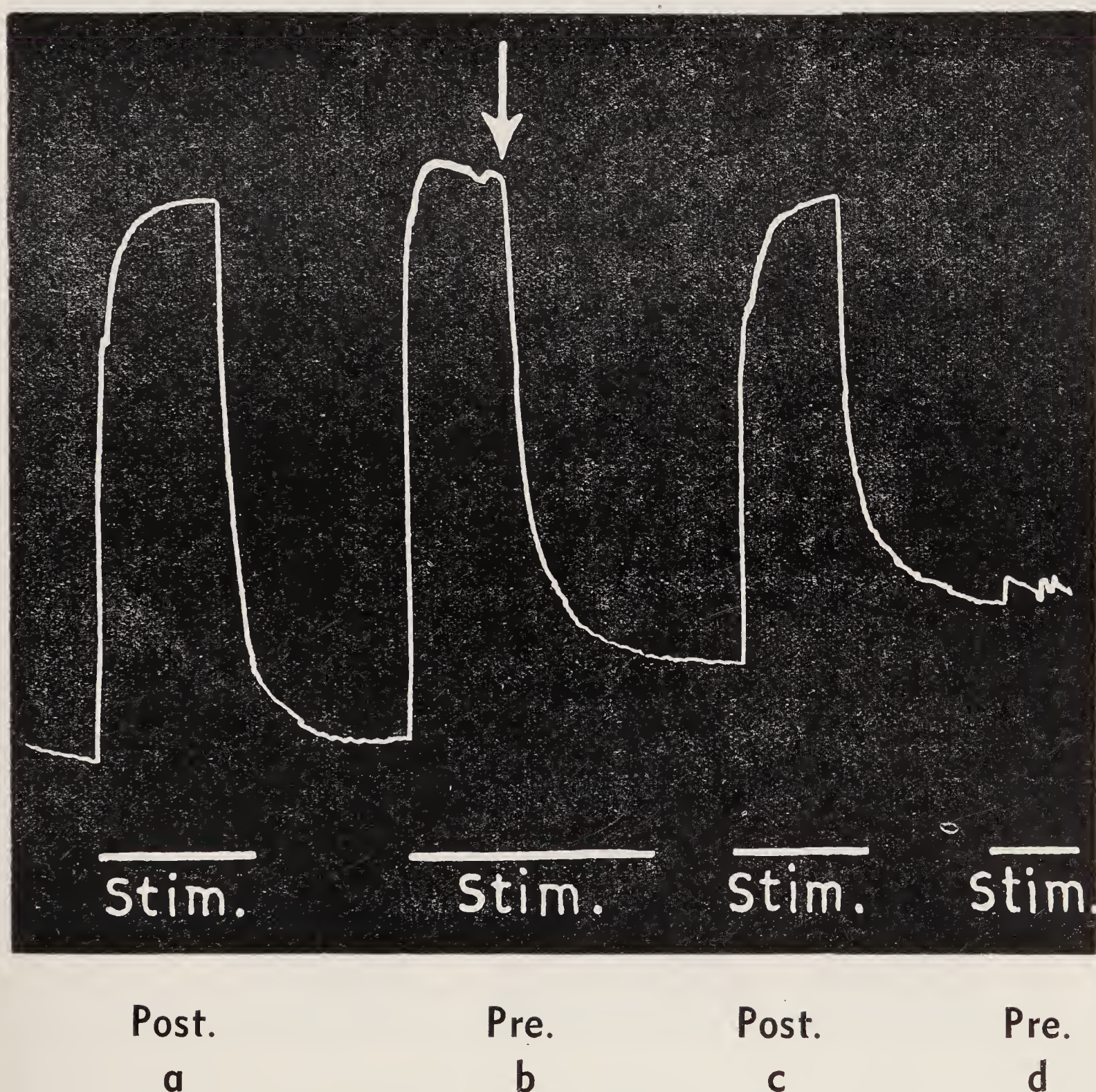


Fig. 5 - Contrazioni della membrana nittitante del gatto conseguenti a stimolazione post- (a, c) e pre-gangliare (b, d). Tra (b) e (c) l'iniezione di esametONIO ha completamente abolito la trasmissione gangliare (dopo cessata la stimolazione la membrana non si rilascia più). La stimolazione postgangliare produce tuttavia una stimolazione della stessa entità di prima (Paton e Zaimis, 1951).



Ma tale risultato vale solo per quel particolare ganglio ed organo effettore; è purtroppo vero che solo a questa condizione si può eseguire un'analisi rigorosa dei fatti. Si possono tuttavia completare questi esperimenti con prove su altri gangli, così da potere stabilire con discreta sicurezza le proprietà generali del farmaco. Ad esempio, esso può essere saggiato sull'intestino tenue

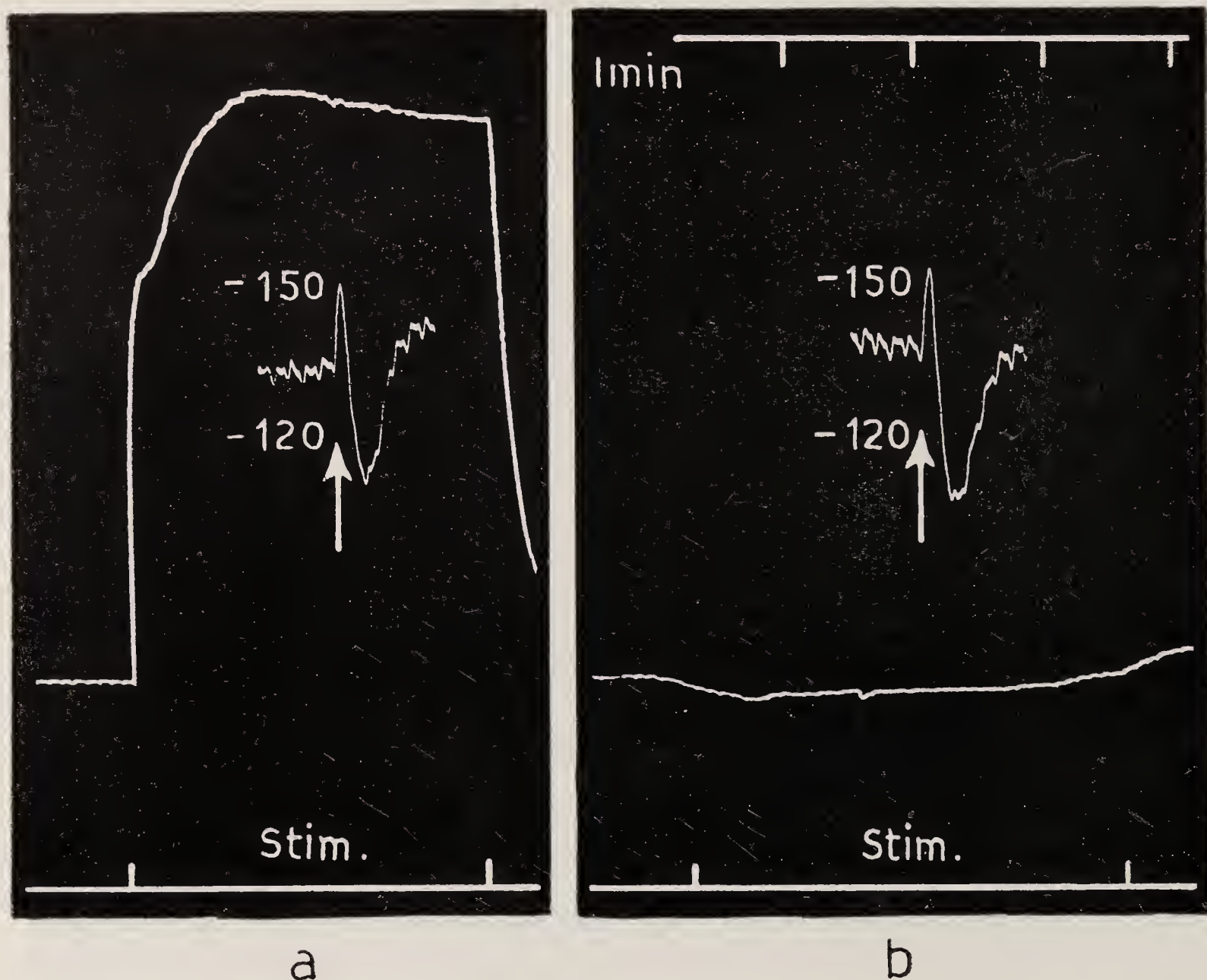


Fig. 6 - Contrazioni della membrana nitrante conseguenti a stimolazione pregangliare durante perfusione del ganglio cervicale superiore. Sono inseriti i tracciati della caduta di pressione arteriosa prodotta dall'acetilcolina contenuta nel liquido di efflusso dal ganglio. Tra (a) e (b) si sono iniettati 10 mg di pentametonio. La trasmissione è completamente abolita, come si vede dalla mancanza di risposta della membrana nitrante, ma permane la liberazione di acetilcolina (Paton e Zaimis, 1951).

dove si dimostra che abolisce le contrazioni intestinali prodotte dalla nicotina (farmaco questo che stimola i gangli) senza modificare le risposte all'acetilcolina o all'istamina. Oppure lo si può saggiare sulla pressione arteriosa del gatto (fig. 7), ed in tal caso si dimostra che, in presenza di una dose massiva del ganglioplegico, le risposte all'acetilcolina ed all'adrenalina rimangono inalterate, mentre scompare la risposta alla nicotina; si dimostra inoltre che la pressione a riposo è abbassata (per abolizione del tono vasomotore neurovegetativo) e che vari riflessi vasomotori sono diminuiti o soppressi. Infine si

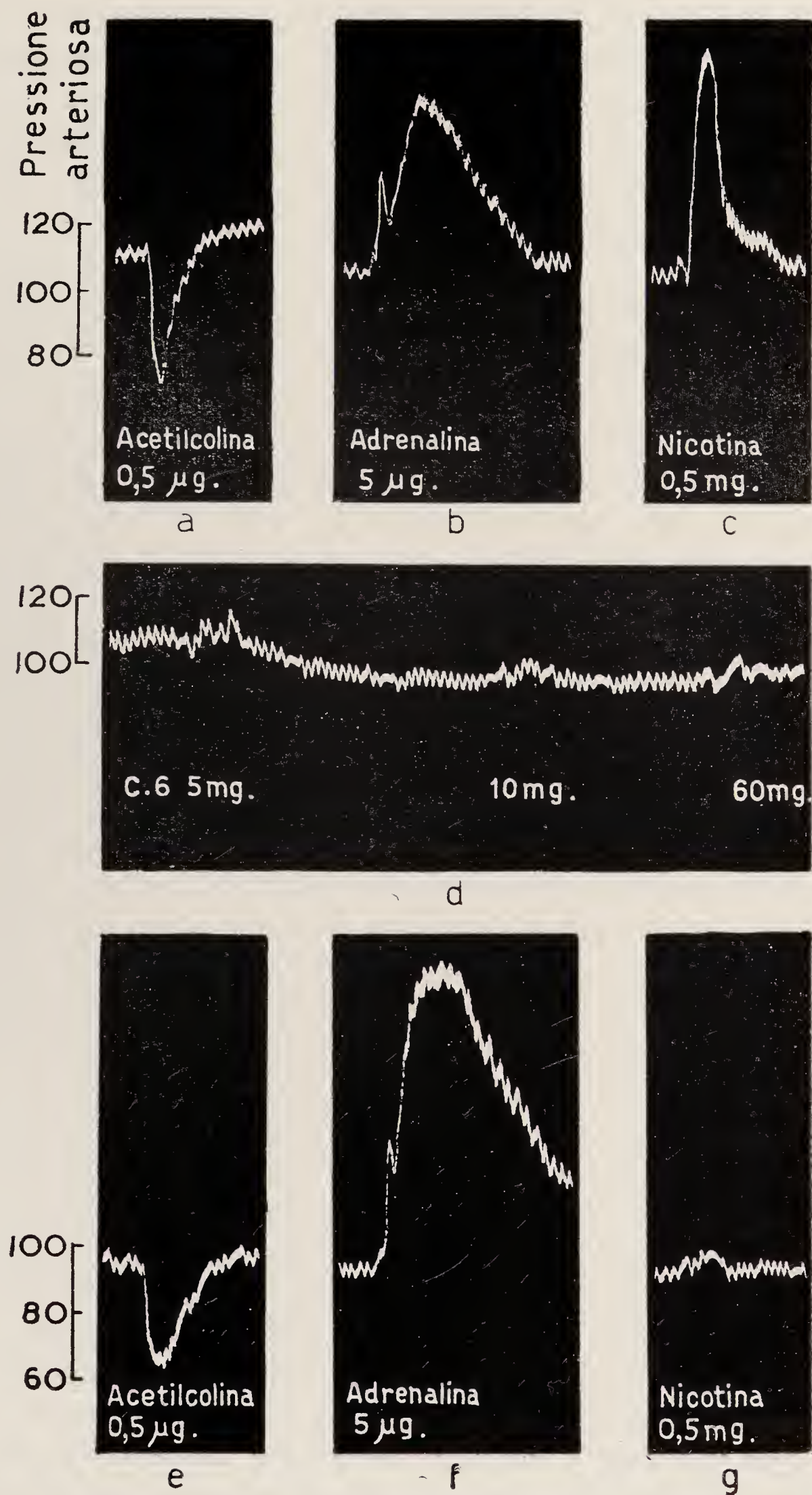


Fig. 7 - Effetto dell'acetilcolina, dell'adrenalina e della nicotina sulla pressione arteriosa del gatto prima (a, b, c) e dopo (e, f, g) iniezione di una dose massima di esametonio (d). Nonostante la forte dose di esametonio, che abolisce l'effetto stimolante della nicotina sui gangli simpatici, l'acetilcolina e l'adrenalina conservano la loro azione stimolante. Il loro effetto risulta addirittura aumentato perchè i meccanismi di compenso delle variazioni della pressione arteriosa sono paralizzati (Paton e Zaimis, 1951).



può saggiare la risposta della frequenza cardiaca alla stimolazione del vago o ad iniezioni di acetilcolina, dosata in modo da avere effetto approssimativamente uguale. Si osserva allora che l'effetto della stimolazione vagale viene ridotto o addirittura abolito (dato che si tratta di un nervo pregangliare), mentre gli effetti dell'acetilcolina iniettata rimangono praticamente immutati.

Al termine di un esperimento di questo tipo si giunge ad un punto in cui si può affermare con abbastanza sicurezza che il farmaco studiato paralizza solo la trasmissione nei gangli e che è sprovvisto di attività sugli organi effettori. (Per una trattazione generale di uno studio simile per l'esametonio, vedi Paton e Zaimis, 1952).

Bisogna qui chiarire un punto particolare. L'espressione "agente competitivo di blocco" viene comunemente adoperata per farmaci del genere, ma in realtà questo termine ha un significato più ampio di quello che di solito gli si attribuisce. Si vuole con esso fare intendere che un dato farmaco può competere con qualche altro farmaco per dei recettori specifici (esattamente come degli uomini potrebbero competere per entrare in un autobus). Ciò significa che quello che si manifesta non è un antagonismo generale, ma una forma speciale di antagonismo con un numero ben definito di proprietà caratteristiche. Non sono stati mai esattamente definiti i requisiti richiesti in pratica farmacologica ad un antagonista competitivo. I seguenti sono forse i requisiti più importanti che un tale farmaco dovrebbe possedere. Anzitutto il blocco deve essere reversibile: è chiaro che, se vi è competizione vera, non appena il farmaco viene allontanato dai liquidi che bagnano la zona dei recettori, esso viene sostituito in questa zona stessa dal mediatore normale e poi si disperde; l'antagonismo deve quindi scomparire con il tempo. Vi sono invece antagonismi non competitivi dove la risposta dell'organo effettore viene ridotta dall'unione irreversibile dell'antagonista con i recettori.

In secondo luogo si deve controllare che l'antagonista agisca sugli stessi recettori su cui agisce lo stimolante che esso antagonizza. Questo può sembrare un requisito abbastanza ovvio, ma molto spesso è trascurato. Ad esempio, si può facilmente dimostrare che una sostanza adrenalitica ha nell'animale un'azione antagonista su alcuni effetti della nicotina: ma quest'azione non si esercita per competizione tra il preparato adrenalitico e la nicotina, bensì per diminuzione degli effetti della stimolazione nicotinica dei gangli ad un livello completamente diverso della catena neurovegetativa, cioè a livello dell'organo effettore. Non vi è dubbio che molti antagonismi competitivi si esercitino su recettori con localizzazione identica. Per altri antagonismi, specialmente quelli a livello del sistema nervoso centrale, vi è tuttavia molta incertezza. In terzo luogo, è desiderabile ottenere dei dati quantitativi sull'antagonismo; ciò significa, ad esempio, che si dovrebbe potere abolire il blocco indotto dall'antagonista aumentando la quantità del mediatore o del farmaco stimolante presente e ristabilire l'inibizione aumentando l'antagonista e così, variando le



quantità dell'uno e dell'altro, produrre a volontà attività o inibizione. In linea generale, quando vi è antagonismo competitivo, l'effetto osservato dovrebbe dipendere dal rapporto tra quantità di farmaco antagonista e quantità di farmaco stimolante. Questo rapporto deriva chiaramente dal concetto di competizione che, per così dire, presuppone che la parte che dispone di forze maggiori resti padrona del campo. Il quarto requisito dell'antagonismo competitivo è che vi sia una somiglianza nella struttura chimica dei composti tale da far supporre che essi possano combinarsi con gli stessi recettori. Ad esempio, somiglianze assai plausibili sono state trovate nell'ambito dei sulfamidici, degli antiadrenalinici, degli antistaminici, nel gruppo dell'atropina e tra gli anticolinesterasici. Per quanto riguarda il blocco gangliare o neuromuscolare, non è molto chiaro verso quale gruppo della molecola dell'acetilcolina si eserciti la competizione. Ma il semplice fatto che la massima parte delle sostanze con azione di blocco gangliare o neuromuscolare siano sali quaternari di azoto costituisce già di per se stesso un rapporto clinico molto importante con il mediatore naturale.

Giunti a questa fase della ricerca si è riusciti a stabilire che il farmaco in questione ha azione competitiva di blocco dei gangli con le proprietà concomitanti (assai importanti dal punto di vista clinico) che la sua azione è reversibile e priva o relativamente priva di effetti sugli effettori periferici. A questo punto ci si può chiedere quanta parte della ricerca eseguita fosse necessaria. E' proprio indispensabile eseguire tutti questi esperimenti prima che un dato farmaco possa essere considerato di uso clinico? Questa domanda è molto importante, in quanto alcune delle tecniche applicate, come, ad esempio, la perfusione dei gangli, sono alquanto complesse e richiedono molta pratica per l'esecuzione. E' forse vero che esperimenti più semplici, se eseguiti accuratamente, possono portare a risultati sufficientemente precisi. In particolare, se si dimostra che un farmaco non abolisce gli effetti della stimolazione del nervo postgangliare (e si dimostra così che esso non agisce sulla conduzione nervosa, sulla liberazione del mediatore periferico e sull'organo effettore) e contemporaneamente si può accertare che esso antagonizza lo stimolo esercitato sul ganglio dalla nicotina o dall'acetilcolina somministrata per iniezione (con il che si dimostra che esso, almeno fino ad un certo punto, deve esser un antagonista competitivo) sono stati già compiuti due passi importanti nello studio del meccanismo di azione.

#### a) **Farmaci che stimolano il ganglio**

Finora si sono esaminate solo le sostanze antagoniste dell'azione dell'acetilcolina sulle cellule gangliari. Vi sono naturalmente molte sostanze che imitano l'azione dell'acetilcolina e possono stimolare esse stesse le cellule del ganglio; la nicotina è tra queste la più importante: essa fu il farmaco di cui si servì Langley per disegnare la mappa anatomica del sistema nervoso auto-

uomo. I farmaci competitori ed i farmaci stimolanti formano due gruppi opposti, reciprocamente antagonisti tra loro. Ad esempio, l'esametonio può impedire un aumento della pressione causato da piccole dosi di nicotina, e la nicotina in dosi più grandi può neutralizzare la caduta di pressione dovuta all'esametonio. Con metodi elettrici (Paton e Perry, 1953) si è trovato che la nicotina, così come l'acetilcolina liberata in seguito a stimolazione del nervo od iniettata, depolarizza il ganglio, mentre l'esametonio ed i farmaci affini non determinano alcuna modificazione elettrica, anche in presenza di un blocco completo del ganglio.

Come vedremo, il blocco della trasmissione alla giunzione neuromuscolare può essere facilmente prodotto mediante farmaci capaci di depolarizzare la placca motrice; esso ha notevole importanza clinica. Ma, a livello dei gangli, è difficile produrre un tale blocco di trasmissione dovuto a depolarizzazione: vi si riesce solo dopo una considerevole stimolazione preliminare o anche simultanea del ganglio ad opera del farmaco. In questo punto il ganglio differisce sotto molti aspetti dalla placca motrice terminale, nonostante che il mediatore sia lo stesso, e ciò avviene soprattutto perchè la struttura anatomica del ganglio è differente.

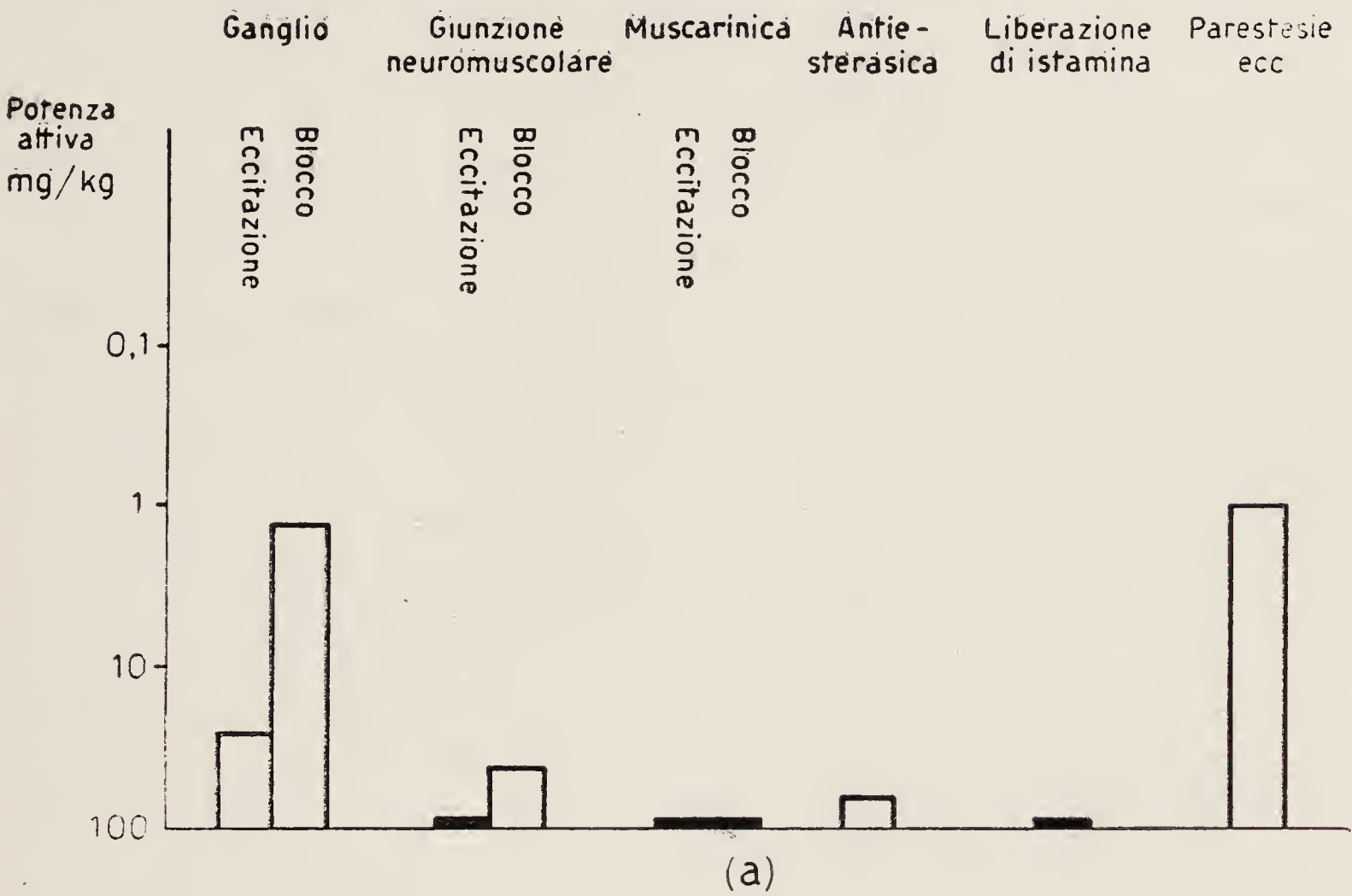
Qualche altra spiegazione è necessaria per la nicotina. Il meccanismo di azione di questo farmaco è in realtà abbastanza complicato: all'inizio, infatti, si ha una stimolazione (e depolarizzazione) del ganglio, ma poi l'azione stimolante (e la depolarizzazione) cessano e residua una paralisi di trasmissione esattamente paragonabile a quella prodotta da un farmaco puramente competitivo, del tipo dell'esametonio. L'azione della nicotina muta, quindi, nel tempo. Ritroveremo di nuovo questo fenomeno (cioè di un farmaco che inizialmente depolarizza e poi produce un blocco competitivo) quando discuteremo il fenomeno del "blocco misto" a livello della placca motrice terminale.

## **b) Specificità degli agenti di blocco gangliare**

Come già abbiamo veduto in precedenza, se un farmaco somiglia all'acetilcolina al punto da competere con essa o da imitarne l'azione a livello di una data struttura, è allora assai probabile che esso eserciti qualcuna delle altre azioni dell'acetilcolina in qualche altro punto dell'organismo. Per questa ragione si attribuisce notevole importanza alla specificità di questi farmaci. Se, ad esempio, si considera la d-tubocurarina, si trova che essa possiede, oltre alla dominante azione di blocco neuromuscolare, anche un'attività molto marcata di blocco gangliare, un effetto anticolinesterasico debole ma ben definito, una debole azione stimolante sui muscoli ed una debole azione atropinica (come anche la capacità di liberare istamina che è posseduta da molti composti basici). La figura 8a mostra uno spettro di proprietà assai simile per il tetraetilammonio. Anche in questo caso si manifestano molte delle diverse azioni dell'acetilcolina con due proprietà aggiunte, e cioè la capacità di sti-



AZIONI AFFINI ALL' ACETILCOLINA



AZIONI AFFINI ALL' ACETILCOLINA

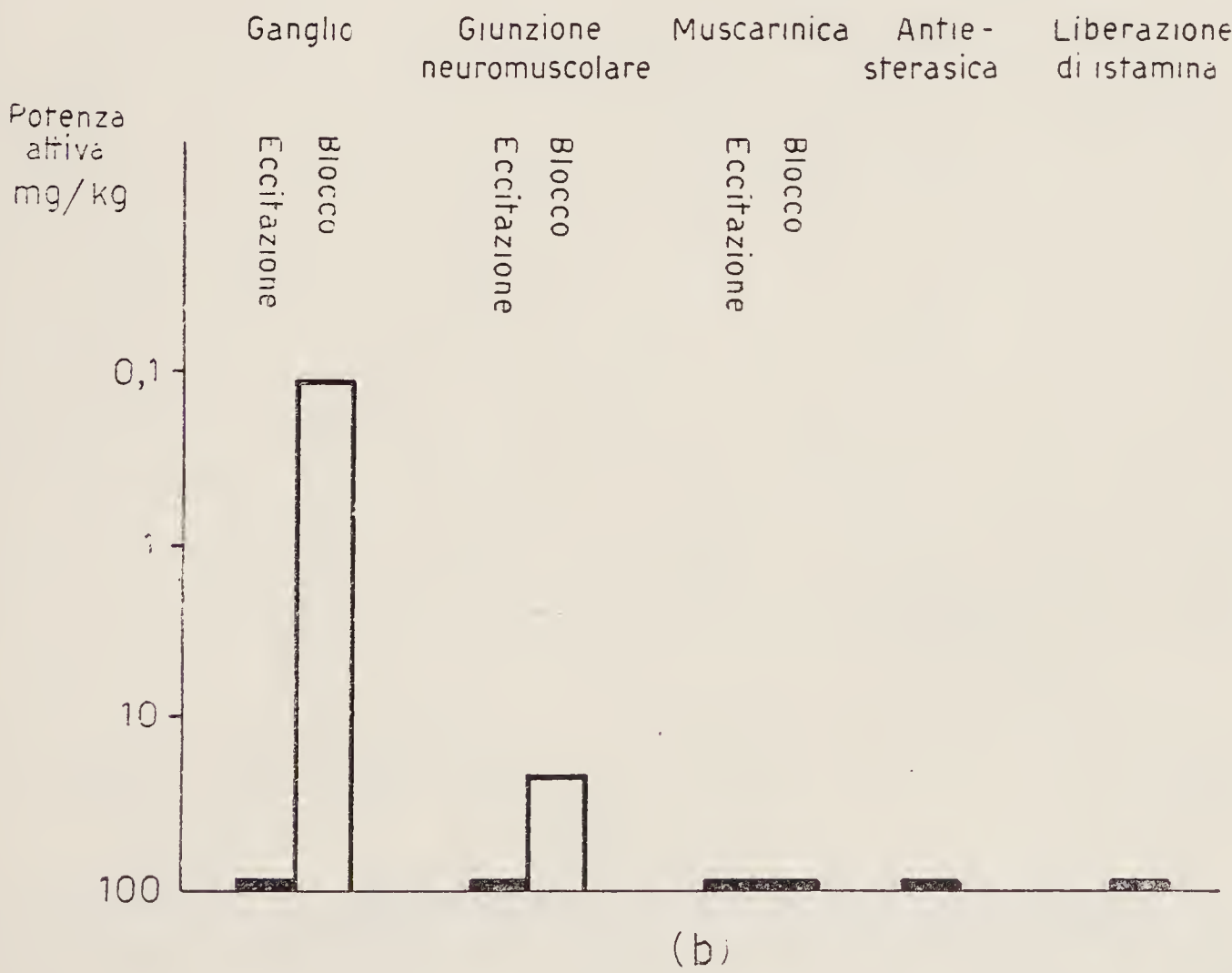


Fig. 8 - Spettro dell'attività farmacologica del tetraetilammonio (a). Spettro dell'attività farmacologica dell'esametonio (b).



molare la secrezione dal fegato e dai surreni di amine surrenali e quella di stimolare alcune terminazioni nervose così da produrre strane parestesie metalliche e di freddo. La figura 8b mostra lo spettro degli effetti dell'esame-tonio e pone in evidenza la sua relativa semplicità di azione. Questa specificità notevolmente spiccata, praticamente non uguagliata dagli altri farmaci, sembra caratteristica di questo tipo di molecole ed è condivisa dagli altri ganglioplegici biquaternari che sono stati prodotti in seguito.

Si può qui ricordare un punto di notevole importanza pratica relativamente al significato della specificità dei ganglioplegici. Quando si affronta il problema di diminuire un'iperattività del sistema neurovegetativo, si può pensare di aggredirla a tre livelli differenti: La si può deprimere centralmente, mediante farmaci che diminuiscano lo "impulso" nervoso centrale: un farmaco adatto potrebbe essere il luminal; ma questo farmaco, parallelamente alla diminuzione dell'iperattività neurovegetativa, ha azione sedativa che rende il soggetto sonnolento in ore del giorno in cui dovrebbe forse essere ben desto. Oppure si potrebbe tentare di contrastare alla periferia gli effetti dell'iperattività del sistema neurovegetativo somministrando, ad esempio, un anti-adrenalinico. Tali sostanze si sono dimostrate capaci di abbassare molto facilmente la pressione nell'ipertensione neurogena. Ma incorriamo ora in un'altra difficoltà: se si somministra una dose troppo alta, e ne risulta una caduta troppo accentuata della pressione, non disponiamo di alcun antidoto. Si adoperano di solito le amine simpaticomimetiche per aumentare una pressione eccessivamente bassa, ma l'agente stesso che ha causato la caduta della pressione è anche un potente antagonista di queste amine. Nè si può aumentare sicuramente la pressione mediante trasfusioni perchè si determinerebbe esclusivamente un sovraccarico del cuore, e alcuni rimedi come le iniezioni di estratti ipofisari sono forse troppo pericolosi per essere usati in clinica. Questi due esempi illustrano una delle caratteristiche utili di un ganglioplegico: esso ostacola l'attività neurovegetativa senza agire sul sistema nervoso centrale e non priva, quindi, chi lo usa della possibilità di agire, se necessario, direttamente sulle cellule effettrici periferiche. Naturalmente un ganglioplegico presenta questi vantaggi solo se esso è realmente un composto ad azione specifica. Per questa ragione si è insistito sulle tecniche necessarie per saggiare nei dettagli la loro specificità di azione.

### c) **Condizioni che regolano l'effetto dei ganglioplegici**

1. **Assorbimento, distribuzione ed eliminazione.** — Come tutti i sali quaternari, i derivati del metonio superano con difficoltà le barriere cellulari. Ciò significa, tra l'altro, che essi passano con difficoltà attraverso la parete intestinale e quindi sono scarsamente assorbiti per via orale. Ciò non avrebbe grande importanza se la quantità assorbita fosse costantemente in propor-

zione alla quantità ingerita; accade invece che, dopo somministrazione di una data dose, la quantità assorbita può variare entro limiti molto ampi, dall'1 fino al 30%. Di conseguenza gli effetti sono imprevedibili; mentre, in un dato paziente, una dose anche forte di esametonio può determinare effetti trascurabili, la stessa dose può essere assorbita in un altro soggetto talmente bene da causare una grave riduzione della motilità intestinale; ne consegue una permanenza dell'esametonio nel lume dell'intestino per un tempo maggiore del normale e (qualora continui l'ingestione del farmaco) si può produrre un circolo vizioso di ritenzione di esametonio ed ileo paralitico. Tuttavia, in circa il 10% dei soggetti, l'assorbimento intestinale è abbastanza regolare, ed in questi pazienti si può eseguire una cura efficace per via orale. Ma nei casi gravi di ipertensione, l'incostanza dell'assorbimento intestinale e la scarsa concentrazione che si può raggiungere nell'organismo usando la via orale consigliano la somministrazione parenterale.

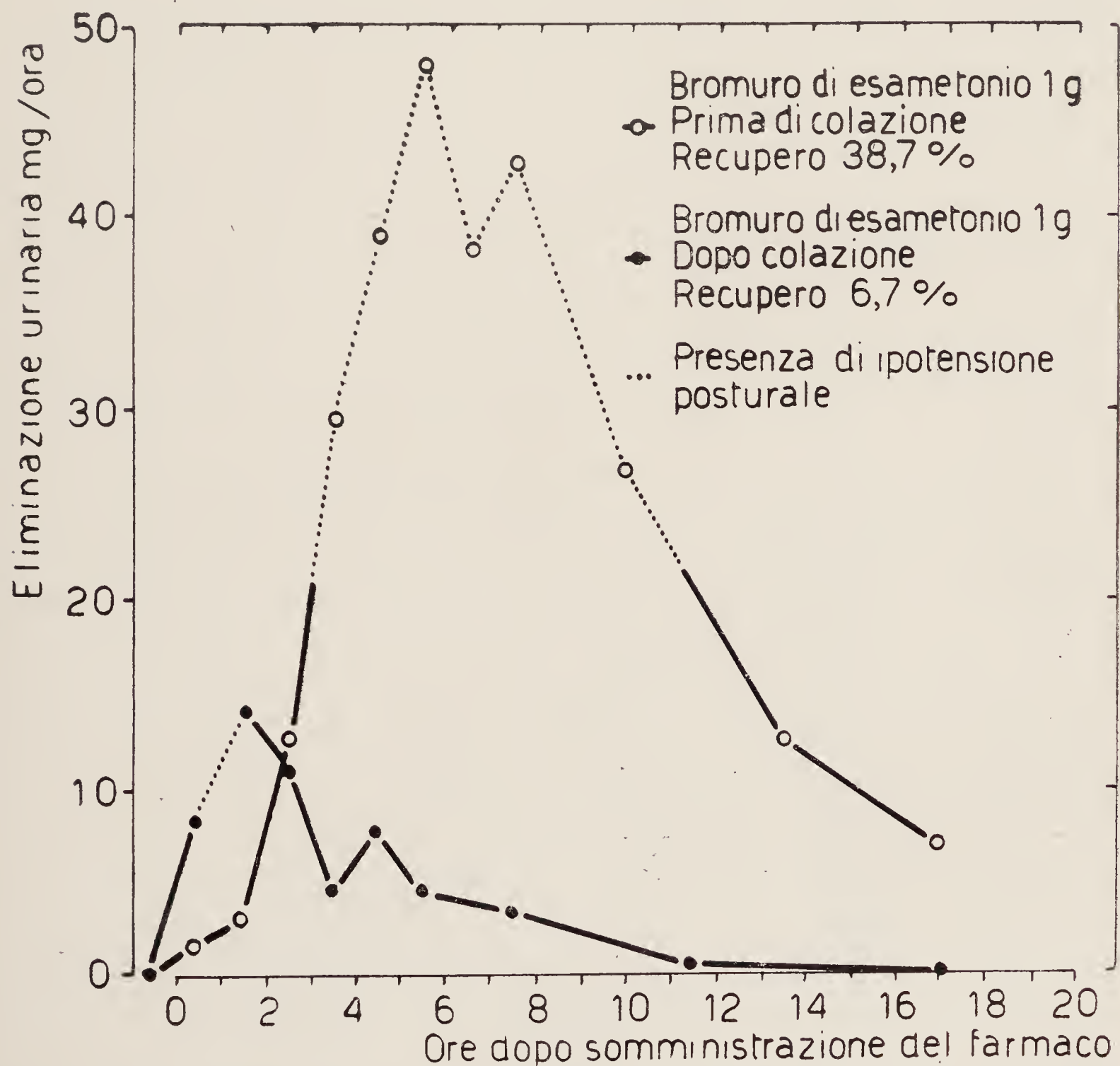


Fig. 9 - Effetto dei pasti sull'eliminazione urinaria dell'esametonio somministrato per bocca. (Harington, 1953).

Per quanto si riferisce alla somministrazione per bocca si è osservato un fatto interessante. Harington (1953) ha confrontato l'assorbimento del farmaco somministrato a stomaco vuoto e a stomaco pieno (utilizzando l'eliminazione urinaria dell'esametonio come misura della quantità assorbita nell'intestino) ed ha osservato che, a stomaco vuoto, l'assorbimento procede dapprima in modo più lento, ma che la quantità totale assorbita è infine maggiore di quella che avviene a stomaco pieno (fig. 9). Sebbene la maggiore azione complessiva riscontrata sia in accordo con l'osservazione abituale che i farmaci sono più efficaci se presi prima dei pasti, non era affatto prevedibile che il tempo di latenza di azione fosse maggiore a stomaco vuoto. Ma le ricerche eseguite sono ancora molto poche, e l'argomento richiede uno studio più approfondito.

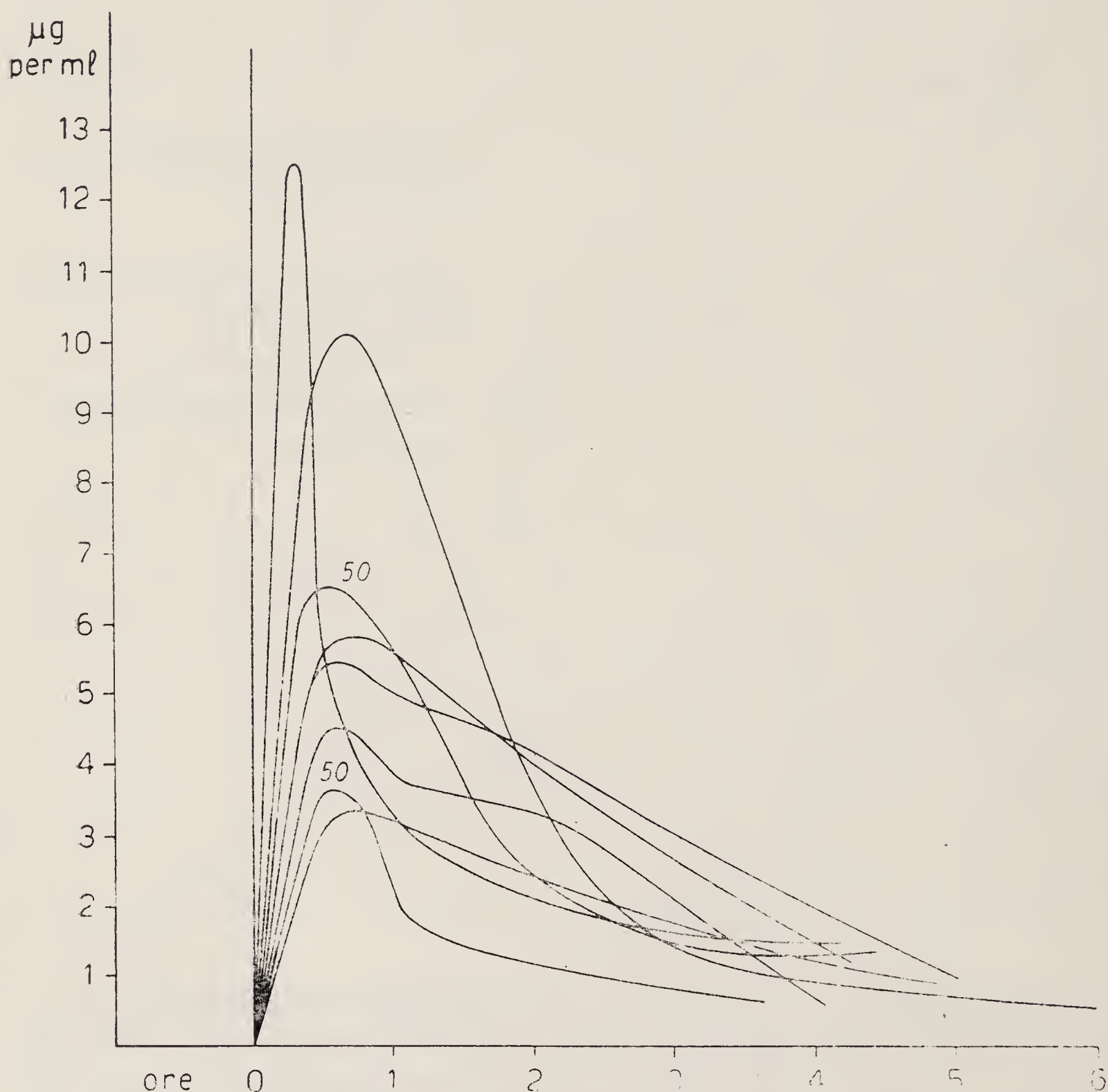


Fig. 10 - Concentrazioni di esametonio nel plasma in otto soggetti dopo iniezione sottocute di 100 mg in sei casi e di 50 mg negli altri due casi (Morrison e Paton, 1953).



Se vogliamo escludere la via enterica, allora il metodo più semplice per somministrare un farmaco come l'esametonio è la via sottocutanea. Le condizioni che in tal caso regolano la concentrazione ematica del farmaco sono: 1) la velocità di circolo nella zona di iniezione che influisce particolarmente sul momento in cui si raggiungerà il massimo di concentrazione ematica; 2) il volume del liquido extracellulare attraverso cui l'esametonio si diffonde; 3) la quota di filtrazione glomerulare che regola l'eliminazione dell'esametonio dal plasma. Se si confrontano curve di concentrazione plasmatica di vari individui si riscontrano considerevoli variazioni che corrispondono al sommarsi di tutti questi fattori (Morrison e Paton, 1953). Specie negli individui con cute sottile e calda il massimo di concentrazione ematica si raggiunge spesso in un tempo assai breve, mentre talvolta il tempo di assorbimento è molto prolungato, ed in tal caso sembra che un fattore assai importante sia il grasso sottocutaneo. Inoltre, variazioni del volume del liquido extracellulare in cui l'esametonio diffonde, già molto ampie anche in soggetti normali possono evidentemente causare considerevoli differenze nella concentrazione del farmaco. Anche in condizioni normali si hanno variazioni della quota di filtrazione glomerulare; ogni riduzione patologica importante della quota di filtrazione glomerulare prolungherà l'effetto dell'esametonio o di altri ganglioplegici eliminati per via renale. Questo fattore è importante e deve essere tenuto in molta considerazione quando si voglia trattare l'ipertensione in casi gravi di nefrite. La figura 10 riporta alcune curve tipiche dell'andamento del livello ematico del farmaco dopo iniezioni sottocutanee e dà una buona rappresentazione delle variazioni che si osservano in seguito alle iniezioni. La figura 11 mostra come gli effetti dell'esametonio sulla pressione corrispondano in ogni momento alla concentrazione ematica della sostanza.

**2. Sviluppo della tolleranza al farmaco.** — Un fenomeno molto strano è quello della tolleranza che si sviluppa in seguito a somministrazione ripetuta di ganglioplegici quaternari. Se, ad esempio, essi si somministrano ripetutamente ad un paziente affetto di ipertensione, si osserva che la caduta di pressione prodotta da una data dose diminuisce progressivamente e che è necessario usare una dose maggiore per ottenere gli stessi effetti. La necessità di aumentare costantemente la dose per ottenere un dato effetto terapeutico continua per 2-3 settimane, dopo di che si raggiunge un dosaggio su cui di solito il paziente può venire stabilizzato. Il grado di tolleranza che si sviluppa può richiedere un aumento di dose doppio o triplo, ma in alcuni casi limite può comportare un aumento di dieci o venti volte la dose iniziale. Se poi si sospende la somministrazione del farmaco, entro 1 o 2 settimane la sensibilità si ristabilisce al suo livello normale. Non è ben chiaro a cosa questo sia dovuto. I livelli ematici che si trovano in un soggetto che ha sviluppata tolleranza sono all'incirca quelli corrispondenti alla dose iniettata (fig. 11 b), il che dimostra che il farmaco non è assorbito o distrutto

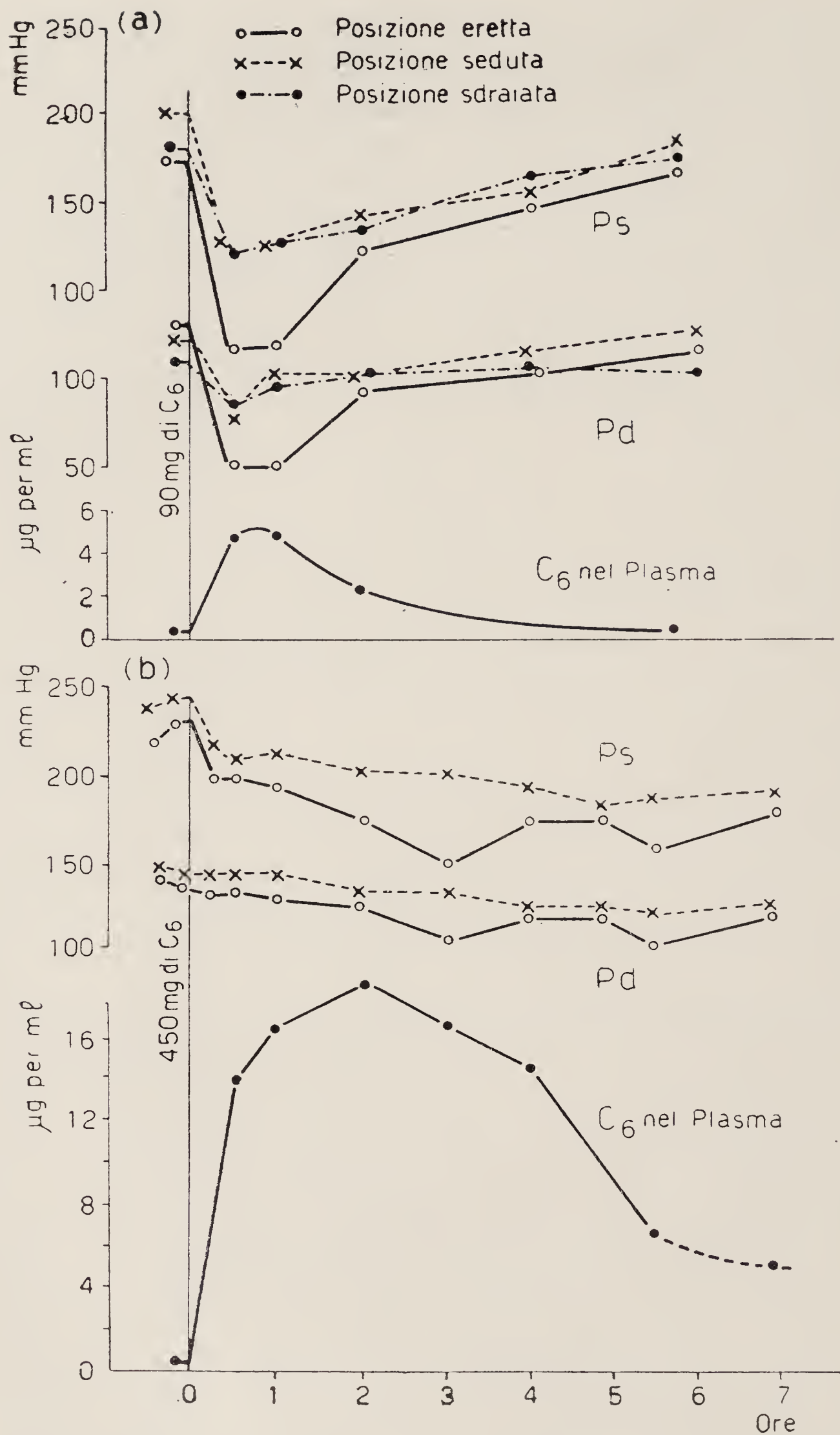


Fig. 11 - Pressione arteriosa e concentrazioni di esametonio nel plasma in un paziente all'inizio della cura (a) ed in un paziente che aveva sviluppato uno spiccato grado di tolleranza dopo 8 mesi di trattamento (Morrison, 1953).



selettivamente in qualche tessuto particolare. Inoltre la tolleranza si limita solo agli effetti vasomotori, mentre rimane inalterata sia la stipsi che la vista confusa (Morrison, 1953). D'altra parte, Mohanty (1954) ha recentemente dimostrato che, in animali sottoposti a ripetute somministrazioni di esametonio, si forma nel fegato un enzima che distrugge il farmaco. Ciò significherebbe che lo sviluppo della tolleranza comporta la distruzione dell'esametonio ad opera dell'organismo; quindi i livelli ematici risultanti da una data dose dovrebbero essere inferiori a quelli osservati in condizioni normali. Purtroppo i metodi di dosaggio dell'esametonio non sono sufficientemente precisi da dare la certezza che una tale distruzione non avvenga affatto. Non sembra comunque verosimile che un adattamento enzimatico possa spiegare del tutto la tolleranza osservata e dobbiamo supporre che, almeno in parte, il processo patologico che sta alla base dell'ipertensione sia capace di adattarsi alla diminuzione del tono neurovegetativo modificando in qualche modo il suo substrato patologico.

**3. Rapporti tra sensibilità gangliare e frequenza di stimolazione del ganglio.** — La sensibilità del ganglio ad una data dose di ganglioplegico può essere fatta variare entro limiti assai ampi, modificando la frequenza di stimolazione del ganglio. In tal modo una data dose può essere del tutto inefficace quando il ganglio è stimolato con la frequenza di uno o due impulsi per secondo, mentre se la frequenza di stimolazione aumenta fino a dieci o venti impulsi al secondo avviene un considerevole blocco di trasmissione. Questo può essere grossolanamente attribuito ad un aumento nella stancabilità del ganglio. Anche in condizioni normali, in assenza del farmaco, vi è una frequenza limite di eccitazione, superata la quale si ottengono risposte minori da parte dell'organo effettore. Tabulando perciò la risposta dell'effettore in un grafico contro le frequenze di stimolazione si ottiene una curva che dapprima cresce continuamente, raggiunge un massimo e poi decresce con il subentrare della stanchezza. Il fatto interessante in presenza di un ganglioplegico del tipo dell'esametonio è che non soltanto tutta la curva risulta un po' abbassata, ma che l'abbassamento è molto più grande per le frequenze più alte. Ne deriva uno spostamento verso i valori bassi della frequenza a cui si ottiene il massimo di risposta dell'effettore. La figura 12 mostra il tipo di curve che si ottengono in un esperimento del genere.

Tutto ciò ha una conseguenza importante: si suppone, ad esempio, che un soggetto passi dalla posizione supina alla posizione eretta; entrano allora in azione una serie di riflessi vasomotori neurovegetativi, e le fibre neurovegetative pregangliari, che fino allora trasmettevano impulsi con frequenza assai bassa o non ne trasmettevano affatto, diventano sede di un'attività più o meno accentuata. Se il soggetto non è sotto l'azione di alcun ganglio-



plegico, questo aumento di attività determinerà un aumento di contrazione delle arteriole appropriate e manterrà così costante la pressione arteriosa nel cervello. Ma se il soggetto ha ricevuto una dose di esametonio, benché la stessa reazione avvenga nel sistema nervoso centrale, è possibile che la risposta dell'organo effettore non sia sufficiente a soddisfare le esigenze dell'organismo. La frequenza di scarica dei nervi neurovegetativi aumenterà

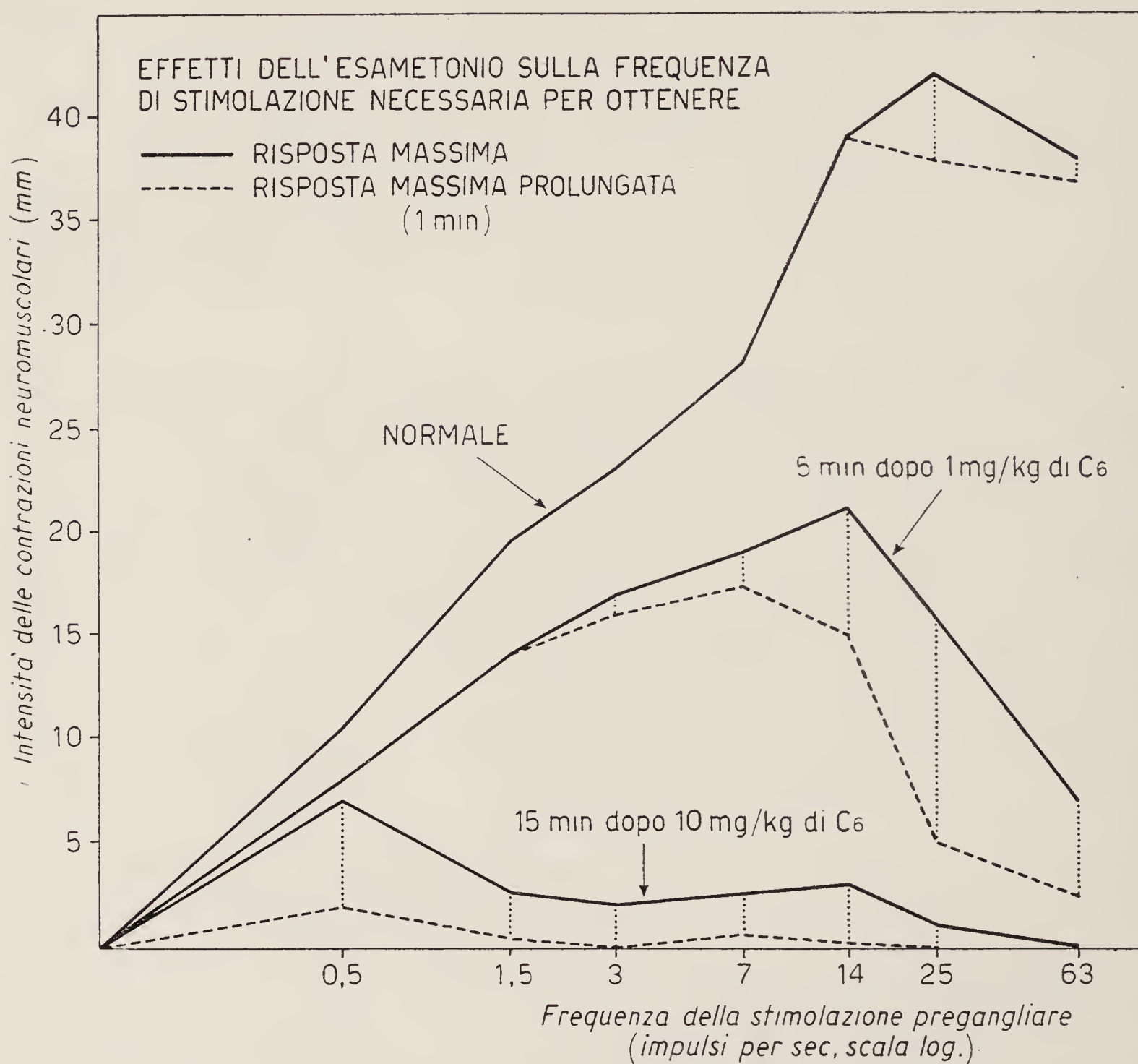


Fig. 12 - Risposta di un organo effettore (membrana nittitante del gatto) a stimolazioni pregangliari di varia frequenza in condizioni normali e dopo somministrazione di esametonio.

ancora, ed appena la frequenza ottimale è superata non si avrà più un aumento di risposta, ma una risposta costantemente decrescente. Si può quindi dire che, in presenza di un ganglioplegico, la « legge del rendimento decrescente » di una reazione organica subentra assai prima del solito. Questo spiega, ad esempio, alcuni dei possibili fenomeni rilevabili nell'ipotensione posturale; un soggetto può essere capace di stare in posizione eretta con ipotensione moderata per un breve periodo, poi la sua pressione cade d'im-

provviso e considerevolmente: senza dubbio, in quel momento il suo sistema nervoso autonomo ha superato il punto di massimo rendimento.

La abnorme sensibilità di un ganglio stimolato in modo anormale spiega forse il perché i ganglioplegici abbiano talora effetti assai maggiori del previsto. Così, ad esempio, sono state osservate forti cadute di pressione in soggetti che prendono  $1/20$  o  $1/50$  della dose usuale. Si può pensare che in tali casi determinati gangli erano stimolati con frequenza assai elevata e quindi erano sensibilizzati al farmaco.

**4. Differenze di sensibilità dei vari gangli.** — Un altro fattore che influisce sulla risposta ad un ganglioplegico è la differente sensibilità delle cellule dei vari gangli. Questo è uno strano fenomeno finora non spiegato in modo soddisfacente. Eppure esso è uno dei primi fenomeni osservati, e Langley e Dickinson (1890), nel loro lavoro originale in cui, servendosi della nicotina, stabilirono la localizzazione dei gangli neurovegetativi, osservarono che la paralisi del ganglio cervicale superiore del coniglio non progrediva in modo uniforme, ma in una successione di fasi. Sono oggi noti numerosi esempi di questo stesso fenomeno, che si osserva con i ganglioplegici più recenti. Purtroppo questa variabilità di sensibilità non è prevedibile in pratica. Somministrando una stessa dose di esametonio ad un gruppo di individui, si nota che in alcuni il sintomo più evidente è la paralisi dell'accomodazione, mentre in altri è la caduta della pressione nella posizione eretta, in altri ancora è la tendenza alla costipazione, in altri infine un aumento della temperatura cutanea. Alcuni soggetti dimostrano numerosi effetti della paralisi gangliare, mentre altri sono discretamente resistenti. Benchè si possa essere sicuri che con una dose usuale di ganglioplegico si agirà su alcuni gangli, è difficile prevedere con esattezza il grado delle paralisi ed il punto in cui si manifesteranno gli effetti principali. Ciò significa che ogni caso si comporta in modo individuale, onde la necessità di studiare singolarmente ogni soggetto.

Una conseguenza naturale di questo fatto è la difficoltà, frequentemente osservata, di produrre un blocco gangliare completo. Nell'uomo questo spesso si ottiene per quanto riguarda i gangli che controllano la circolazione degli arti inferiori e forse anche i gangli che innervano qualche altro organo, come, ad esempio, l'occhio. Ma in generale è assai difficile produrre un blocco gangliare completo, specialmente se si rendono i gangli meno sensibili facendo in modo che essi siano eccitati a frequenze molto basse. Questa constatazione presenta una curiosa analogia con il fatto che il chirurgo riscontra la stessa difficoltà nel realizzare con il bisturi una simpaticectomia completa. Forse queste due osservazioni hanno una spiegazione unica. Oggi sappiamo, infatti (Boyd e Monro, 1944), che la difficoltà di una simpaticectomia completa con metodi chirurgici è dovuta alla presenza di un gran numero di gangli accessori localizzati nei tronchi nervosi a distanza dalla catena principale



del simpatico; una disposizione tipica per queste cellule è rappresentata nella figura 13. La massa di tessuto gangliare presente nel corpo in questa forma può essere valutata ad un decimo o anche più del numero totale di cellule simpatiche gangliari dell'organismo. Queste cellule simpatiche particolari non hanno le stesse caratteristiche di permeabilità del tronco simpatico principale ed è possibile che esse condividano in parte l'inaccessibilità ai sali

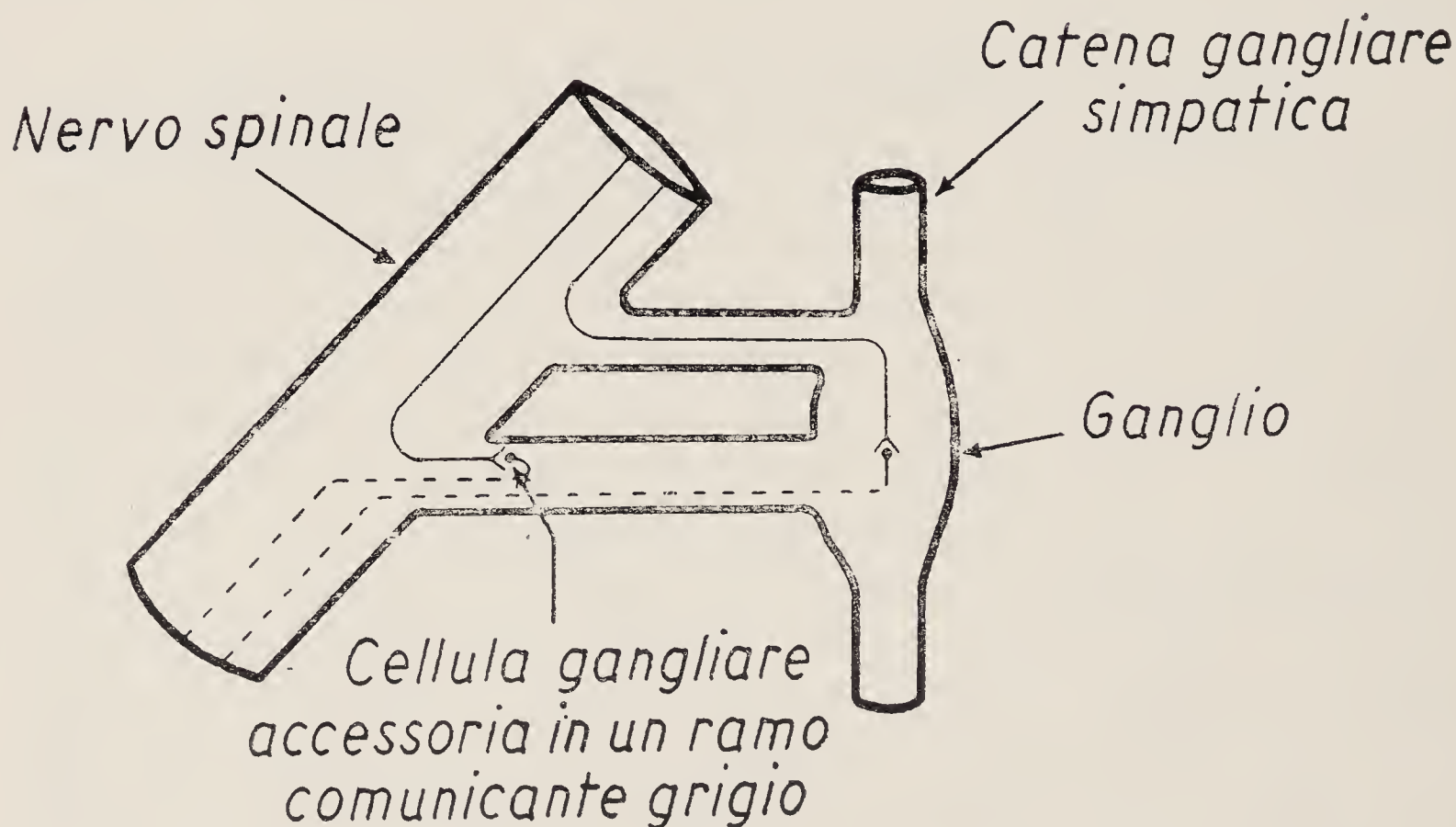


Fig. 13 - Rappresentazione schematica di una cellula gangliare accessoria in un ramo comunicante grigio. Le linee continue indicano le fibre pregangliari. Le linee tratteggiate indicano le fibre postgangliari (Paton, 1953a).

quaternari di ammonio che è tipica del sistema nervoso centrale. Sappiamo, ad esempio, che l'esametonio non può penetrare nel liquido cerebro-spinale (fig. 14). E', quindi, possibile che esso sia anche incapace di agire su questi gangli accessori con la stessa efficacia che dimostra verso le cellule gangliari che si trovano in sede normale. Vi sarebbe, quindi, un'unica causa che rende le cellule gangliari inaccessibili sia al farmaco che al bisturi. Per scopi pratici dobbiamo semplicemente tenere conto del fatto che non si può essere sicuri di produrre un blocco gangliare completo e che, anche quando lo si tenti, è necessario dimostrare che lo si è ottenuto, poiché certamente non basta l'aver somministrato una forte dose di un farmaco ganglioplegico.

##### 5. Importanza del tono simpatico di base nell'azione dei ganglioplegici.

— L'ultimo fattore importante che influisce sugli effetti dei ganglioplegici dipende dal fatto che la loro azione consiste essenzialmente nell'abolire una funzione già presente. Il loro effetto su un circuito neurovegetativo si manifesta solo se esso è sede di qualche attività. Ciò significa che un ganglio-

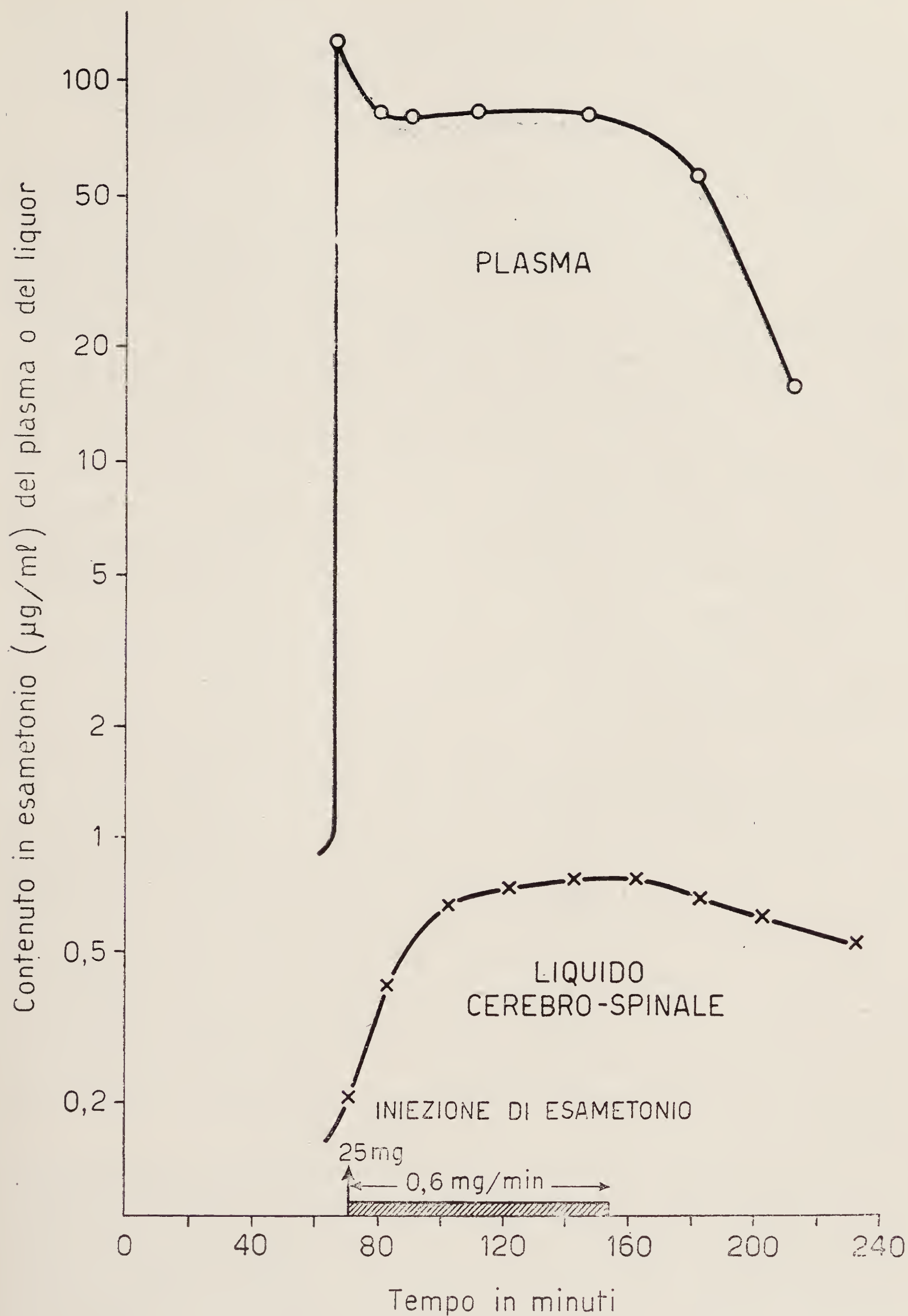


Fig. 14 - Contenuto in esametone del plasma (in alto) e del liquido cerebro-spinale (in basso) di un gatto trattato con numerose iniezioni di esametone. Nonostante l'alto livello plasmatico della sostanza, il liquido cerebro-spinale contiene soltanto tracce di esametone (Paton, 1953a).



plegico produce i suoi effetti solo quando esiste un certo tono neurovegetativo. E' inutile, quindi, aspettarsi un loro effetto se questo tono manca. Per la stessa ragione si può prevedere che il loro effetto sarà intenso se è nota l'esistenza di un qualche grado di iperattività neurovegetativa.

Dall'uso dei ganglioplegici nella pratica clinica sono derivate nuove conoscenze sul tono neurovegetativo esistente in condizioni normali. E' difficile stabilire quali siano le prestazioni nelle condizioni usuali della vita quotidiana dei vari circuiti neurovegetativi di cui oggi conosciamo abbastanza l'anatomia e le proprietà. Per stabilirlo esattamente sarebbe necessaria un'elaborata sperimentazione elettro-fisiologica che registrasse la frequenza di scarica lungo ogni singola fibra nervosa. Un esperimento simile è inattuabile nell'uomo in condizioni normali. Ma quando si somministra un ganglioplegico diviene possibile valutare, dalle modificazioni prodotte in condizioni normali, l'entità dell'attività neurovegetativa del ganglio bloccato. Si ottengono così molte interessanti informazioni (tabella I): ad esempio, gli occhi, il naso e la bocca sono sede di una costante lubrificazione sotto controllo nervoso; la frequenza cardiaca è continuamente controllata (di solito tenuta bassa); il passaggio in posizione eretta determina un controllo notevole della pressione sanguigna; durante la salita di un ascensore il carico cui sono sottoposti questi meccanismi vasomotori posturali aumenta; la vasocostrizione cutanea trattiene una considerevole quantità di calore nel corpo, e perciò un abbassamento marcato del tono neurovegetativo può causare una caduta esageratamente rapida della temperatura corporea. Una osservazione interessante, per quanto non comune, è l'ipersensibilità che un paziente dimostra all'insulina se egli è sotto azione dell'esametonio; se egli poi va in ipoglicemia, i segni premonitori abituali mancano o sono molto attenuati. E' probabile che in questi casi il farmaco ostacoli una delle reazioni normali all'insulina, cioè la secrezione riflessa di amine surrenali dai surreni. Riunendo insieme tutti i sintomi che si osservano nei vari pazienti trattati con esame-tonio, si potrebbe invero raffigurare un ipotetico (ed anche piuttosto incostante) "uomo da esame-tonio", al fine di illustrare i dati sul tono neurovegetativo normale che si possono ricavare dallo studio dei pazienti ai quali si somministra il farmaco (Paton, 1953).

« E' una persona dal colorito roseo, tranne quando è in piedi da lungo tempo, perchè allora può diventare pallido e svenire. Quando ti stringe la mano, senti la sua mano calda ed asciutta. E' una compagnia placida e tranquilla: ad esempio, è capace di ridere, ma non può piangere perchè le sue lacrime non vengono. Le vostre storielle più grossolane non lo faranno arrossire e non impallidisce nemmeno nelle circostanze più spiacevoli. I suoi colletti e calzoni rimangono puliti ed inodori. E' costretto a portare il busto (per comprimere il territorio vascolare splancnico). Se lo incontriamo per la strada,

Tabella I — Effetti dell'esametonio nell'uomo

SEGNO O SINTOMO	CIRCUITO NEUROVEGETATIVO BLOCCATO
Iniezione congiuntivale . . . . .	<b>Innervazione simpatica (adrenergica)</b>
Arrossamento cutaneo e pulsazione capillare	dei vasi congiuntivali
Aumento della temperatura cutanea . . .	delle arteriole della cute
Aumento del circolo sottocutaneo . . . .	delle arteriole della cute
Aumento del circolo degli arti (gambe, braccia) . . . . .	delle arteriole della cute
Indebolimento del riflesso pressorio al freddo	della cute, dei vasi muscolari e delle vene (?)
	delle arteriole e delle vene (?) della cute, dei muscoli e dei visceri
Ipotensione posturale: sensibilità al passaggio in posizione eretta . . . . .	delle arteriole e delle vene (?) della cute, dei muscoli e dei visceri
Diminuzione del sanguinamento durante interventi chirurgici . . . . .	delle arteriole e delle vene (?) della cute, dei muscoli e dei visceri
Dilatazione dei vasi retinici . . . . .	dei vasi retinici
Diminuzione della temperatura corporea . .	delle arteriole della cute
Miglioramento della causalgia . . . . .	delle arteriole della regione colpita
Sensibilità all'insulina . . . . .	della arteriole della midollare surrenale
Secchezza della cute e del cuoio capelluto .	<b>Innervazione simpatica (colinergica)</b>
Diminuzione della sudorazione riflessa . .	delle ghiandole sudoripare
	delle ghiandole sudoripare
Paralisi dell'accomodazione e del riflesso alla luce . . . . .	<b>Innervazione parasimpatica (colinergica)</b>
Secchezza degli occhi . . . . .	del ganglio ciliare
Secchezza della bocca e del naso . . . . .	del ganglio sfenopalatino
Secchezza della laringe . . . . .	del ganglio otico e della chorda tympani
Tachicardia . . . . .	dei gangli vagali (nel laringe)
Diminuita motilità dello stomaco e dell'intestino tenue . . . . .	dei gangli vagali (nel cuore)
Stipsi . . . . .	dei gangli enterici
Ileo . . . . .	dei gangli enterici
Diminuita secrezione di succo gastrico:	dei gangli enterici
spontanea . . . . .	dei gangli enterici
notturna . . . . .	dei gangli enterici
in risposta all'insulina . . . . .	dei gangli enterici
Indebolimento dei riflessi vescicali . . .	dei gangli del nervo pelvico
Impotenza . . . . .	dei gangli del nervo pelvico

è alquanto irrequieto e si muove continuamente (tenta di favorire il ritorno venoso dalle gambe). Non ama parlare, a meno che non gli si offra qualcosa per bagnare la bocca e la gola riarse. Vede bene da lontano e facilmente è abbagliato da una luce eccessivamente splendente. L'arrossamento delle congiuntive fa pensare ad abitudini irregolari, ed in realtà è lievemente brillo. Ma si comporta sempre da gentiluomo, non rutta, non singhiozza. Sente facilmente freddo e perciò è sempre bene imbacuccato. Ma gode ottima salute; non ha geloni e le malattie della civiltà moderna, l'ipertensione e l'ulcera peptica, non lo riguardano. E' magro perchè non ha molto appetito, non sente mai



dolori da fame ed il suo stomaco non brontola mai. E' piuttosto stitico, e perciò consuma molto olio di paraffina. Invecchiando andrà soggetto a ritenzione urinaria e ad impotenza, ma non soffrirà di pollachiuria, tachiuria e stranguria. Non si può dire quale sarà la sua fine, ma è probabile che, se non sta bene attento, mangiando sempre meno e diventando sempre più freddo entrerà in coma ipoglicemico senza sintomi premonitori e morirà, così come è stato predetto per l'universo intero, di una specie di morte entropica ».

#### 4. Conclusioni

Gli effetti organici di un ganglioplegico, se specifico, dipendono quindi principalmente dai seguenti fattori:

- 1) La distribuzione corporea del farmaco, la concentrazione plasmatica raggiunta, la sua eliminazione renale.
- 2) Lo sviluppo di una tolleranza se la somministrazione è prolungata.
- 3) Lo stato di attività dei gangli sui quali agisce.
- 4) La sensibilità speciale di gangli particolari.
- 5) L'entità del tono neurovegetativo nell'organismo.

Tutto ciò sembra costituire una serie impressionante di variabili. Ma dobbiamo tenere presente che il sistema neurovegetativo è il portatore dell'espressione fisica della personalità e dell'emotività individuale. Ci si può quindi attendere che l'attività neurovegetativa sia nell'uomo altrettanto variabile quanto lo sono la personalità e l'emotività. Gli effetti di un ganglioplegico, ed il grado in cui essi possono variare da un soggetto ad un altro, non sono tanto l'espressione di un'incostanza di azione del farmaco, quanto piuttosto delle differenze della struttura corporea dei vari individui.

#### 5. Il blocco della trasmissione neuromuscolare

Il modo più facile per comprendere gli effetti dei derivati del metonio sulla trasmissione neuromuscolare è forse quello di esaminare la questione secondo il suo sviluppo storico. La storia del blocco neuromuscolare si inizia con le ricerche di Claude Bernard, che dimostrarono la possibilità di produrre nell'animale una condizione in cui, pur essendo la conducibilità nervosa integra e pur contraendosi i muscoli se stimolati elettricamente, lo stimolo non si trasmette da un nervo al muscolo da esso innervato. Questa osservazione diede origine al concetto di blocco della trasmissione neuromuscolare, per quanto dovessero passare molti anni prima che si chiarisse la natura dell'ostacolo che si determina alla giunzione tra muscolo e nervo.

Il fatto che tanti sali quaternari dell'azoto potessero ostacolare in modo così specifico la trasmissione neuromuscolare fu per molto tempo considerato

una curiosità farmacologica. Una spiegazione razionale di questo fenomeno fu trovata quando si abbandonò la teoria elettrica della trasmissione neuromuscolare e si accettò la teoria chimica, sviluppata da Dale e dai suoi collaboratori. Si ammise che tra la propagazione dell'impulso lungo il nervo e la propagazione lungo il muscolo vi fosse un anello di natura chimica, e poichè esisteva un mediatore chimico era chiaro che esso fosse vulnerabile ad un attacco per via chimica. Poichè il mediatore è l'acetilcolina, era prevedibile che sulla trasmissione dell'impulso potessero interferire sostanze simili all'acetilcolina. La teoria chimica della trasmissione spiegò quindi il meccanismo dell'azione di blocco neuromuscolare dei sali quaternari di ammonio e nello stesso tempo fornì una base razionale per il meccanismo di azione dei farmaci anticolinesterasici del tipo dell' eserina e della neostigmina (che fino allora erano noti il primo quale veleno da giudizio di Dio, il secondo quale agente miotico).

Ma anche allora furono fatte alcune osservazioni di difficile spiegazione, come quelle di Grace Briscoe (1938). L'A. dimostrò la possibilità di produrre un blocco della trasmissione neuromuscolare mediante un anticolinesterasico purchè il nervo fosse stimolato con frequenza piuttosto elevata. Inoltre ella poté dimostrare che questo blocco era ridotto dalla somministrazione di un farmaco come il curaro. Era d'altronde già noto che, viceversa, un blocco prodotto dalla d-tubocurarina poteva essere abolito ad opera di un anticolinesterasico. In conseguenza di queste osservazioni, ci si trovò di fronte ad un duplice stranissimo dilemma della presenza di due farmaci ciascuno dei quali, secondo le condizioni dell'esperimento, era capace di produrre o risolvere il blocco della trasmissione neuromuscolare. In quell'epoca si riteneva che l'efficienza della trasmissione neuromuscolare dipendesse dallo "equilibrio" dell'acetilcolina presente. Si supposeva che, ove si accumulasse molta acetilcolina, come avviene per stimolazione ripetuta del nervo in presenza di un anticolinesterasico, la fibra muscolare ne venisse in qualche modo avvelenata; sembrava evidente che gli effetti di un tale eccesso di acetilcolina fossero ridotti dal curaro, e così veniva spiegato l'antagonismo del curaro sul blocco da anticolinesterasici. D'altra parte, l'attenuazione del blocco curarico ad opera degli anticolinesterasici fu spiegata ammettendo che il curaro diminuiva l'effetto dell'acetilcolina alla giunzione neuromuscolare; l'inibizione della scissione dell'acetilcolina operata dagli anticolinesterasici avrebbe così permesso al mediatore di agire in maggiore quantità. Ma queste spiegazioni lasciano insoluto il problema di come l'acetilcolina avvelenasse la fibra muscolare ed in quel tempo non portarono ad alcuna utilizzazione pratica. In quell'epoca, il medico disponeva di un solo tipo di sostanze con azione di blocco della trasmissione neuromuscolare, il curaro, la d-tubocurarina o prodotti similari, ed insieme di un certo numero di anticolinesterasici come antidoti.

La fase successiva fu conseguente allo sviluppo degli studi sul decame-tonio (per una trattazione generale, vedi Paton e Zaimis, 1952). In un primo



momento si credette che questo fosse un composto che produceva il blocco neuromuscolare secondo le modalità classiche: impediva cioè che la stimolazione del nervo causasse contrazione del muscolo, pur lasciando immutati i potenziali di azione del nervo e pur essendo il muscolo ancora capace di rispondere ad una stimolazione elettrica diretta (fig. 15). Inoltre la liberazione

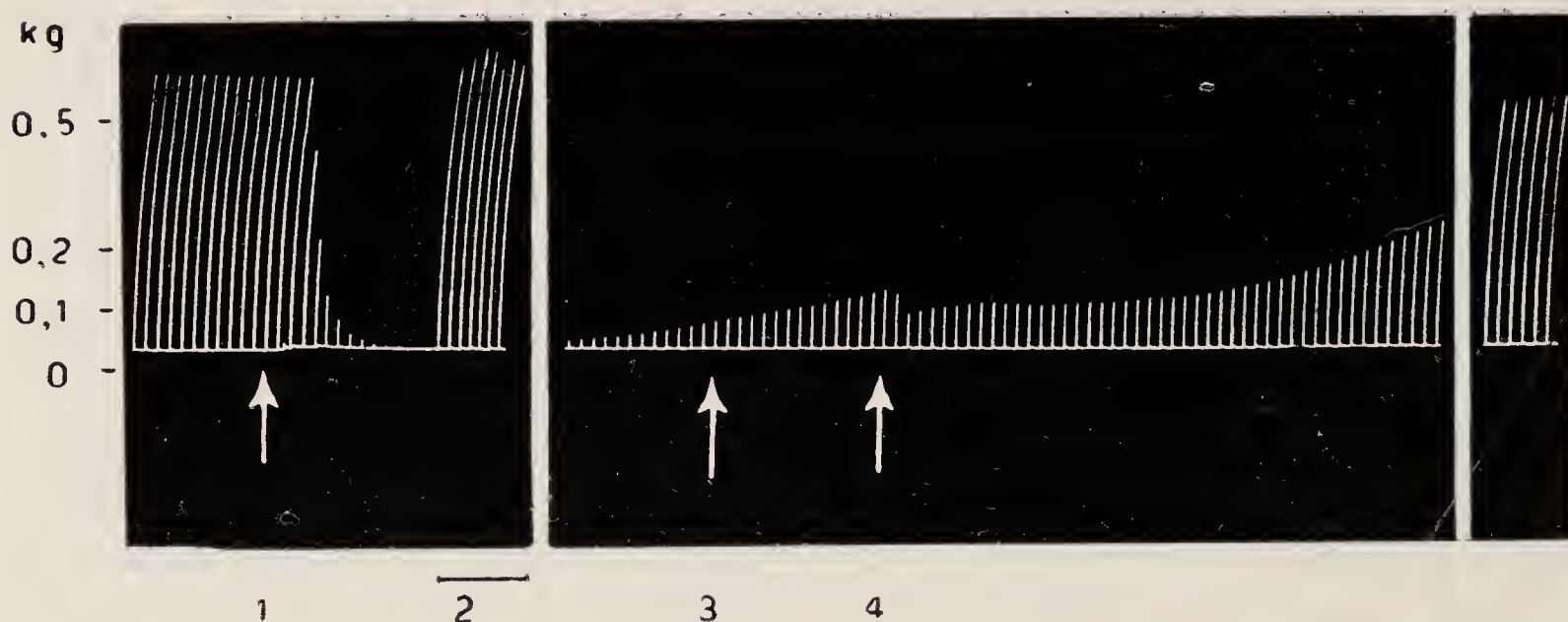


Fig. 15 - Contrazioni del muscolo tibiale del gatto conseguenti a stimolazione del nervo motore ogni 10 secondi. In (1) 100  $\mu$ g di decametonio; durante (2), pur essendosi stabilito un blocco della trasmissione neuromuscolare, la stimolazione diretta del muscolo era ancora efficace; in (3) solfato di atropina, seguito in (4) da 0,5 mg di neostigmina. L'anticolinesterasico non riesce ad antagonizzare il blocco (Paton e Zaimis, 1949).

di acetilcolina alle terminazioni nervose non era modificata. Il decametonio sembrava, quindi, analogo alla d-tubocurarina. Tuttavia vi erano in realtà numerose differenze minori con la d-tubocurarina, oltre ad alcune notevoli (figura 16). Anzitutto lo stabilirsi del blocco neuromuscolare ad opera del decametonio è caratterizzato da una breve fase di scosse o di fascicolazione nel muscolo. In secondo luogo, la somministrazione preventiva di d-tubocurarina rende il decametonio meno efficiente, ed il decametonio antagonizza il blocco dovuto alla d-tubocurarina. In realtà tra i due farmaci vi è un antagonismo reciproco non dissimile da quello descritto dalla Briscoe tra curaro ed anticolinesterasici. In terzo luogo, la paralisi prodotta dal decametonio non è praticamente soggetta ad antagonismo da parte degli anticolinesterasici. Era quindi chiaro che, in presenza di decametonio, a livello della placca motrice terminale avvenisse qualcosa di diverso.

Un'analisi dettagliata dell'azione del decametonio dimostrò che i suoi effetti a livello della giunzione neuromuscolare erano più facilmente spiegati se lo si considerava uno stimolante piuttosto che un antagonista del mediatore normale. Si trovò che, iniettando il decametonio direttamente nell'arteria, si produce una scossa vigorosa di un muscolo di gatto, così come fa l'acetilcolina. Il muscolo di rana, il muscolo di uccello ed il muscolo denervato di mammiferi si contraggono in presenza di decametonio, così come accade in presenza di

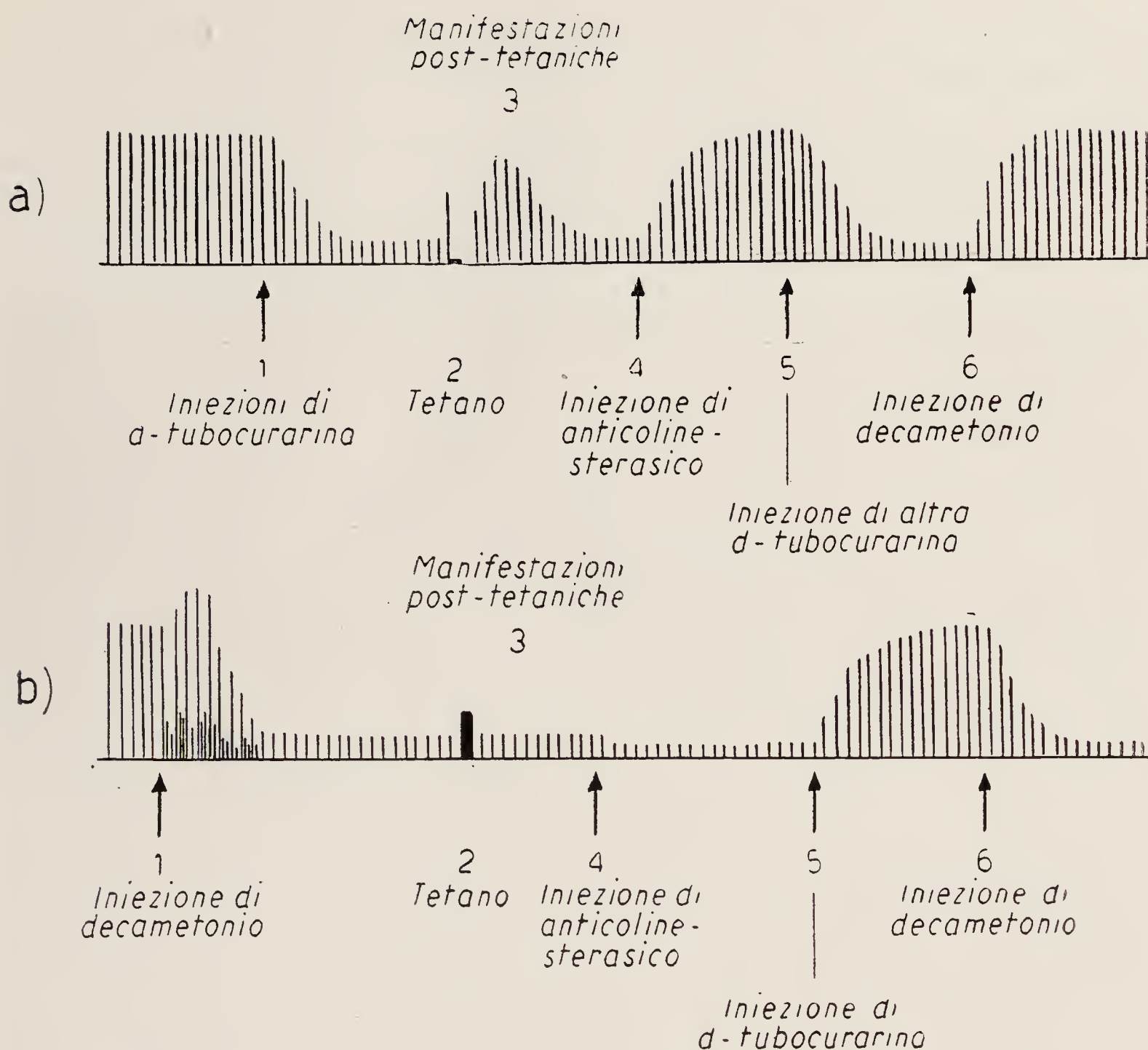


Fig. 16 - Il diagramma riassume alcune delle caratteristiche opposte del blocco da competizione e da depolarizzazione. Le linee verticali rappresentano scosse del muscolo di gatto in risposta a stimoli isolati sul suo nervo motore. In (a), a (1), si inietta d-tubocurarina; in (b) si inietta decametonio (seguito da fascicolazione spontanea); a (2) si può vedere il carattere di una contrazione tetanica; a (3) le manifestazioni post-tetaniche; a (4) gli effetti di un anticolinesterasico; a (5) gli effetti delle d-tubocurarina; a (6) quelli del decametonio. I tracciati riportati non sono ottenuti per registrazione diretta poichè i rapporti di tempo sono stati in essi grandemente modificati. Ma tutte le singole parti di essi sono riproduzioni originali (Paton, 1953b).

acetilcolina (Buttle e Zaimis, 1949; Zaimis, 1951). Studiando lo stato elettrico del muscolo, si vide che in piccole dosi il decametonio, come l'acetilcolina, produce una depolarizzazione localizzata della placca motrice terminale, specifica per la regione in questione e che non coinvolge la fibra muscolare in zone lontane dalla placca (fig. 17) (Burns e Paton, 1951). In breve, il decametonio si dimostrò una sostanza mimetica piuttosto che l'antagonista del mediatore naturale. La differenza principale consiste nel fatto che, mentre l'acetilcolina è rapidamente distrutta dalla colinesterasi, cosichè la sua azione dura solo pochi secondi (e quando è liberata alle terminazioni nervose solo pochi millesimi di secondo), il decametonio non viene distrutto e quindi la sua azione è molto più prolungata.



Nasce, quindi, il problema di come il decametonio possa produrre il blocco neuromuscolare. Se, infatti, esso è così simile al mediatore per gli effetti che produce, si potrebbe pensare che esso aumenti o favorisca il "limite di sicurezza" della trasmissione neuromuscolare. Sono possibili varie ipotesi: anzitutto si potrebbe pensare che il decametonio depolarizzi la regione della placca motrice tanto che un impulso nervoso successivo non possa dare inizio ad un nuovo processo di eccitamento. Questo non accade con le ordinarie dosi paralizzanti di decametonio; si può facilmente dimostrare che anche in condi-

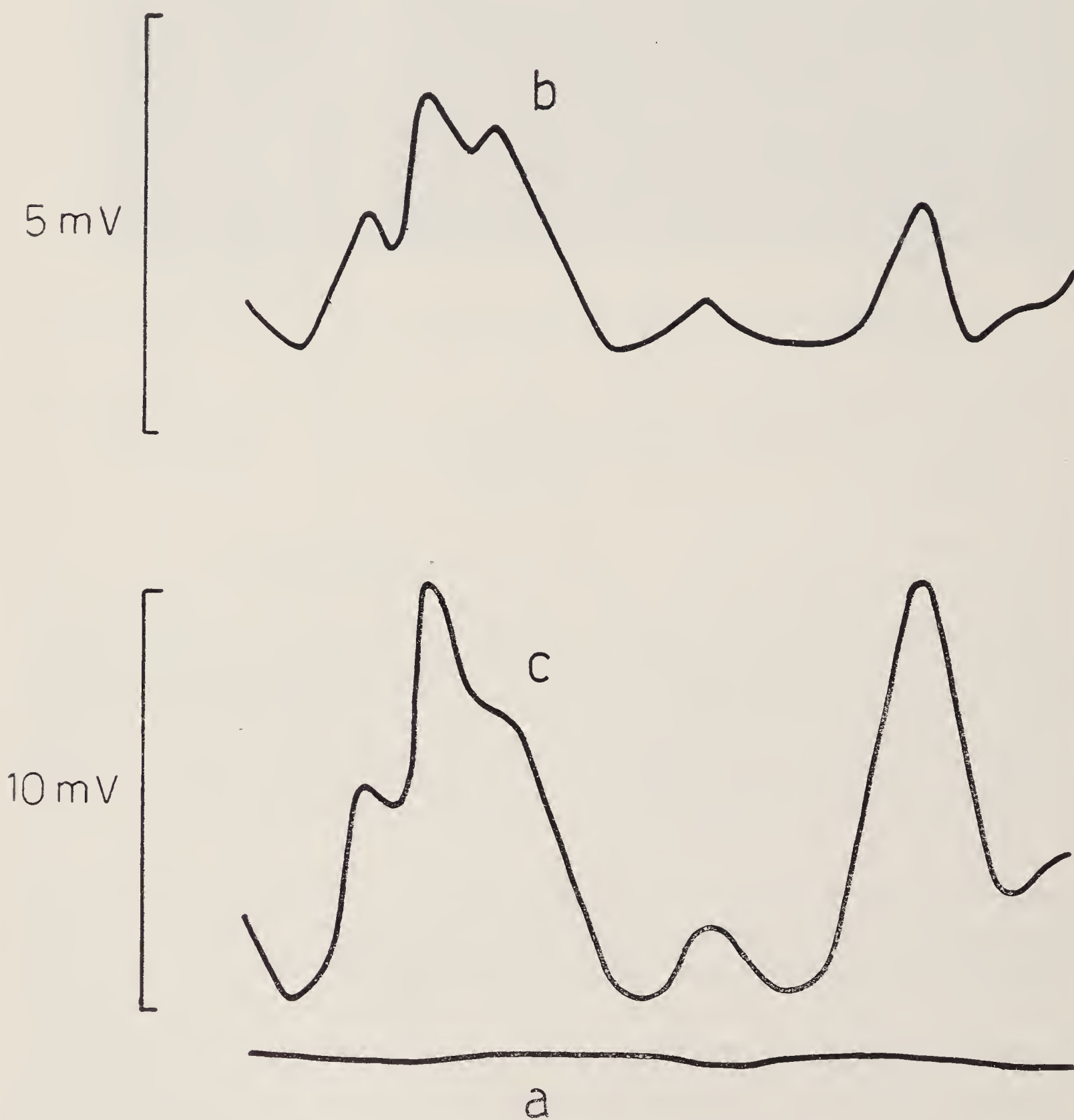


Fig. 17 - Tracciati del muscolo di gatto mostranti la distribuzione dei potenziali elettrici lungo la fibra muscolare: (a) in condizioni normali; (b) dopo somministrazione di 25  $\mu$ g di acetilcolina; (c) dopo 25  $\mu$ g di decametonio. Come nella maggior parte dei muscoli, anche qui le placche motrici sono distribuite in modo complesso e solo parti limitate del muscolo sono prive di placche terminali; ma nonostante la struttura sia complessa, acetilcolina e decametonio producono entrambi una identica depolarizzazione (Burns e Paton, 1951).

zioni di blocco di trasmissione complete si osservano nella placca motrice dei potenziali di entità considerevolmente maggiore di quanto sia necessario per eccitare la fibra muscolare normale. E' interessante notare che, quando si vogliono ottenere dei forti potenziali nella placca motrice, si riesce molto meglio in un muscolo paralizzato con decametonio che in un muscolo paralizzato con d-tubocurarina.

Una seconda ipotesi potrebbe essere quella di supporre che gli effetti stimolanti siano fenomeni indubbiamente interessanti, che mascherano però la azione fondamentale che è competitiva alla pari di quella esercitata dalla d-tubocurarina. In questo caso bisogna ammettere che l'acetilcolina non riesca a produrre il suo effetto abituale sulla placca motrice non tanto perchè la placca è già parzialmente depolarizzata, ma perchè il decametonio impedisce l'accesso normale dell'acetilcolina alla placca. Numerose esperienze escludono questa possibilità, ma la più semplice di tutte è l'osservazione già citata che i potenziali di placca (che oggi sono accettati come misura dell'effetto dell'acetilcolina sulla placca motrice), invece di essere più piccoli del normale, appaiono maggiori di quello che sarebbe necessario per eccitare il muscolo in condizioni normali.

Questa osservazione sul potenziale di placca spiega forse quello che in realtà avviene. Essa, infatti, dimostra che vi è una qualche barriera che si oppone all'instaurarsi dell'eccitazione nel muscolo in conseguenza del processo eccitatorio della placca terminale. Esperimenti in tal senso dimostrarono che in realtà una tale barriera esiste ed è di natura elettrica. Infatti, nella fibra muscolare in cui la placca motrice sia stata sede di una depolarizzazione persistente, le regioni della placca diventano molto meno eccitabili elettricamente di quanto non lo fossero prima; infatti, una corrente dieci o venti volte più intensa di quanto non sia richiesto in condizioni normali può dimostrarsi necessaria per stimolare una fibra muscolare nella regione della placca motrice dopo la depolarizzazione da decametonio (fig. 18).

Il punto essenziale circa la depolarizzazione prodotta dal decametonio è che essa è prolungata. Si possono, infatti, imitare tutti gli effetti del decametonio alla giunzione neuromuscolare con mezzi puramente fisici: ad esempio, applicando un elettrodo negativo (catodo) per un tempo sufficientemente lungo; si produrrà in tal modo una depolarizzazione localizzata che si diffonde nella stessa maniera, che prima eccita e poi produce blocco accompagnato da ineccitabilità elettrica e che può antagonizzare il blocco da d-tubocurarina. In ultima analisi il blocco della trasmissione sinaptica è proprio dovuto alla persistenza di un tale effetto eccitatorio, sia esso dovuto al decametonio, all'acetilcolina protetta da un anticolinesterasico od all'applicazione di un elettrodo. Pur non essendo ancora stato dimostrato, è probabile che la causa del blocco sia dovuta alla sfuggita di potassio attraverso la membrana depolarizzata ed



al suo accumulo nel liquido interstiziale circostante (riducendo così l'eccitabilità elettrica delle membrane cellulari).

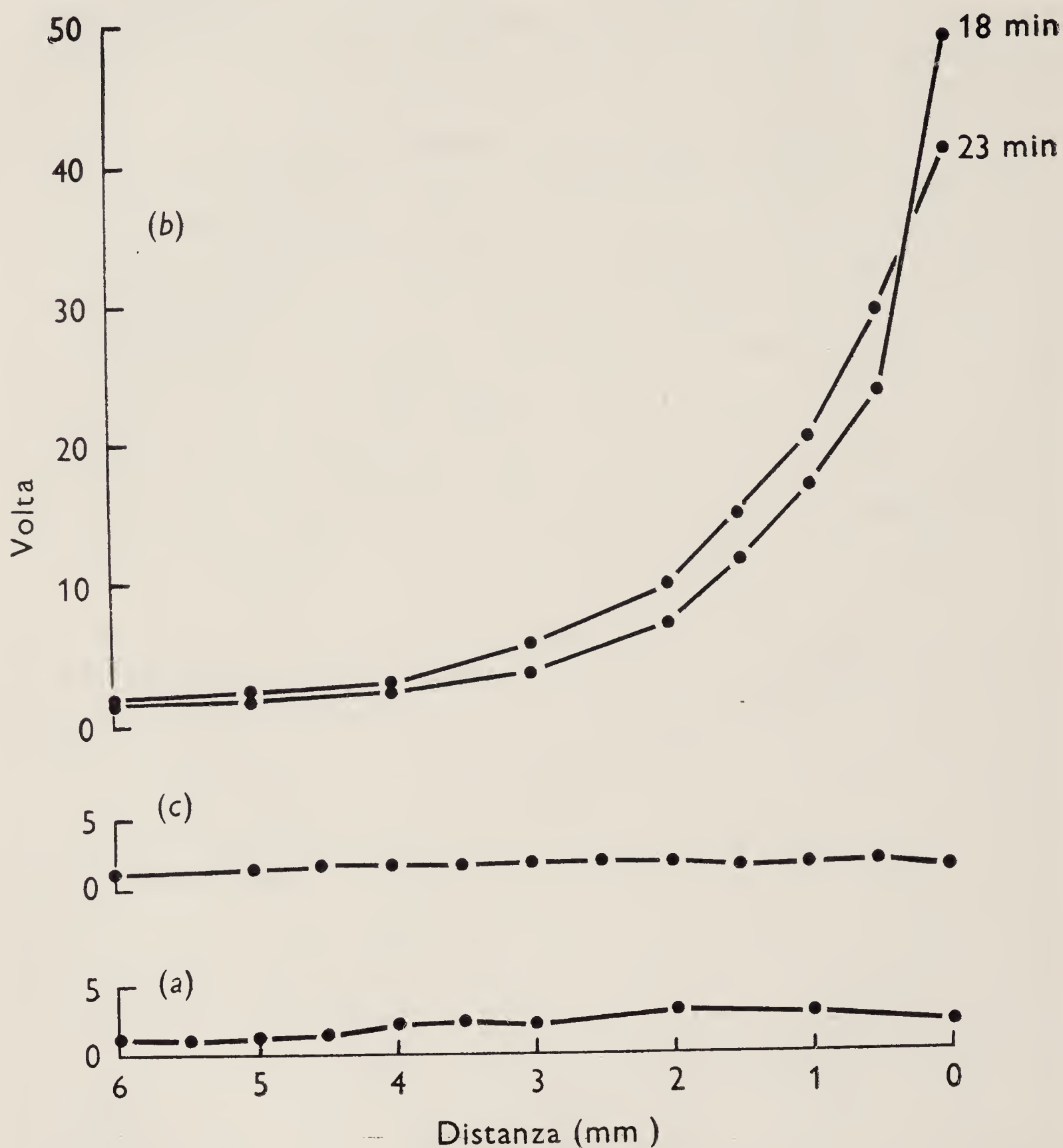


Fig. 18 - Curve di eccitabilità del muscolo gracile di un gatto normale (a), dopo somministrazione di d-tubocurarina (b), dopo somministrazione di decametonio (c). Sulle ordinate: l'intensità dello stimolo (in Volta) necessaria per produrre nel muscolo un potenziale d'azione standard. Sulle ascisse: la distanza lungo la fibra muscolare tra il punto di stimolazione ed il centro della zona a potenziale zero della placca motrice (Burns e Paton, 1951).

Dobbiamo quindi supporre che, in presenza di decametonio, l'impulso nervoso liberi acetilcolina, come accade normalmente, e che questa acetilcolina liberata produca un effetto energetico sui recettori della placca motrice, ma che il processo eccitatorio che ne consegue debba raggiungere un livello più alto del normale per superare la barriera di ineccitabilità tra la regione della placca

e la contigua fibra muscolare normale. Il tipo di blocco neuromuscolare, in presenza di un farmaco depolarizzante, è quindi fundamentalmente differente da quello prodotto dalla d-tubocurarina; la figura 19 riassume le differenze principali. Il blocco dovuto alla d-tubocurarina ed agli altri farmaci simili può venir attribuito con abbastanza certezza al loro antagonismo competitivo verso l'azione del mediatore normale. Con il decametonio invece è come se vi fosse un eccesso di azione simile a quella da mediatore che causa una depolarizzazione prolungata, la quale modifica le proprietà elettriche della placca motrice, cosicchè un grado di eccitazione della placca, normalmente sufficiente per trasmettere l'eccitazione, diventa inefficace.

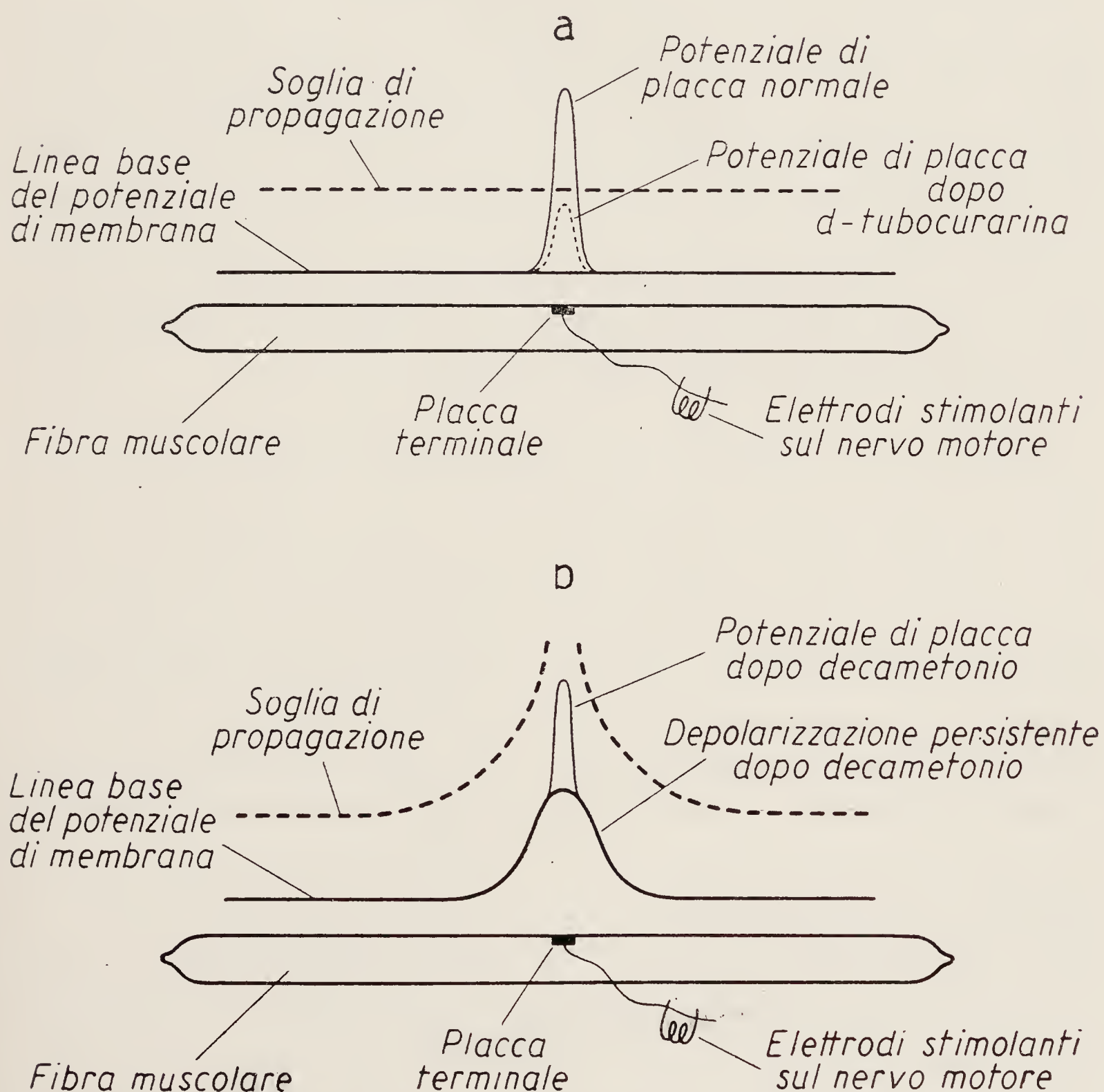


Fig. 19 - Rappresentazione schematica della distribuzione del potenziale d'azione lungo muscoli trattati con d-tubocurarina (a) e con decametonio (b). Le linee spesse e continue indicano la linea di base e la depolarizzazione persistente (quando esiste). Le linee sottili mostrano le cuspidi dei potenziali di placca che seguono la stimolazione del nervo.



Da questi risultati emerge chiara l'importanza della colinesterasi alla giunzione neuromuscolare. Se una depolarizzazione persistente può alterare l'eccitabilità elettrica della placca motrice, al punto da produrre un blocco di conduzione neuromuscolare, risulta evidente la necessità che l'acetilcolina stessa non si accumuli a livello della placca. Alle varie ragioni per le quali la colinesterasi è in relazione tanto stretta con la giunzione neuromuscolare bisogna aggiungere la necessità di assicurare la rapida distruzione dell'acetilcolina in modo da evitare il blocco neuromuscolare dovuto alla sua persistenza.

**a) Fenomeni osservabili nella pratica clinica e riferibili al particolare meccanismo di azione di un agente di blocco neuromuscolare**

Quanto abbiamo finora esposto si basa su lavori sperimentali abbastanza delicati, che richiedono l'uso di registrazioni delle modificazioni elettriche dei tessuti e l'uso di muscoli speciali in cui le placche motrici sono opportunamente localizzate e facilmente accessibili. Ma dall'esperienza acquisita sugli animali è possibile individuare tutta una serie di fenomeni che possono essere facilmente osservati nell'uomo e che possono indicare con esattezza se un dato blocco neuromuscolare è del tipo da d-tubocurarina o da decametonio. La tabella II enumera alcune delle differenze che si osservano in pratica clinica senza richiedere l'uso di metodi troppo laboriosi.

**Tabella II - Differenti effetti degli agenti di blocco della trasmissione neuromuscolare**

AGENTI COMPETITIVI	AGENTI DEPOLARIZZANTI
Il blocco si instaura gradualmente	Il blocco è preceduto da effetti di stimolazione
Blocco sensibile agli antiesterasici	Blocco resistente agli antiesterasici
Le contrazioni tetaniche sono bloccate maggiormente delle scosse	Contrazioni tetaniche bloccate alla pari delle scosse
L'effetto della d-tubocurarina si somma	La d-tubocurarina antagonizza
Aumenta la debolezza della miastenia	I miastenici sono resistenti
L'etere ed il C6 potenziano	L'etere ed il C6 antagonizzano

**b) Succinilcolina**

Lo sviluppo più recente negli studi sul blocco neuromuscolare è rappresentato dalle ricerche sulla succinilcolina e dalla sua applicazione in pratica clinica (Bovet e coll., 1949; Castillo e de Beer, 1950; Walker, 1950; Thesleff,

1952; Foldes e Norton, 1954; Fraser, 1954). Abbiamo già detto che l'attività farmacologica di questa sostanza era stata studiata molti anni addietro e che, anche in epoche più recenti, la sua possibile utilizzazione clinica è stata riconosciuta solo con notevole ritardo. La caratteristica principale che oggi ha portato alla sua applicazione così vasta, cioè la temporaneità della sua azione, era fino a poco tempo fa considerata uno dei principali svantaggi. Il fatto nuovo è che la succinilcolina, pur avendo un'azione di blocco sulla trasmissione neuromuscolare, è distrutta dalla colinesterasi dell'organismo dando origine a prodotti di demolizione meno attivi o del tutto inattivi.

Il primo problema che si presenta è quello del suo meccanismo di azione. Non vi è dubbio che esso è strettamente analogo a quello del decametonio. Iniettata in un muscolo, essa causa una depolarizzazione simile, molto difficilmente producibile con un anticolinesterasico anche se usato in dosi assai maggiori. E' noto che la succinilcolina stimola la muscolatura degli uccelli e della rana esattamente come il decametonio. Le caratteristiche del blocco da essa causato sono simili a quelle dovute al decametonio, e la fase iniziale di stimolazione è forse anche più marcata che con quest'ultima sostanza. La somministrazione preventiva di d-tubocurarina nell'animale da esperimento diminuisce gli effetti della succinilcolina, e le piccole differenze che si notano tra decametonio e d-tubocurarina sono evidenti anche tra d-tubocurarina e succinilcolina. La resistenza agli anticolinesterasici, che è una delle proprietà più importanti del decametonio, non può essere saggiata sulla succinilcolina perchè l'anticolinesterasico impedirebbe la sua demolizione e quindi rafforzerebbe la sua azione. Si deve perciò concludere che la succinilcolina è essenzialmente un decametonio con azione di più breve durata e può essere considerato come un prodotto intermedio tra l'acetilcolina stessa (l'agente di depolarizzazione di placca ad azione più breve) ed il decametonio, con caratteristiche di un'azione piuttosto prolungata. Questa posizione intermedia corrisponde inoltre ottimamente alla sua struttura chimica, perchè la succinilcolina ha dimensioni assai simili a quelle del decametonio ed è costituita da due molecole di acetilcolina collegate tra loro dagli atomi di carbonio terminali.

Poichè la durata di azione della succinilcolina dipende così strettamente dalla sua idrolisi a opera della colinesterasi, è necessario dire ancora qualcosa su questo punto. Le pseudo-colinesterasi del plasma la distruggono assai rapidamente, e probabilmente il fattore determinante il suo effetto nell'organismo è la concentrazione dell'esterasi plasmatica, benchè l'esterasi degli eritrociti abbia anch'essa importanza. Ma bisogna riconoscere che la degradazione della succinilcolina nei suoi derivati inattivi non avviene di colpo. Dapprima viene rotto un legame estere con produzione di succinilmonocolina più una molecola di colina. La succinilmonocolina, benchè non abbia la spic-



cata attività farmacologica della succinilcolina, possiede ancora forse 1/10 a 1/40 della sua capacità di provocare il blocco neuromuscolare. Inoltre la succinilmonocolina è idrolizzata dall'esterasi del plasma assai più lentamente del composto da cui essa deriva; di conseguenza, dopo perfusione prolungata di succinilcolina, a misura che la succinilcolina scompare si accumula progressivamente una quantità crescente di succinilmonocolina. Non è improbabile che la quantità che così si accumula possa di per se stessa avere azione di blocco neuromuscolare. Infine la succinilmonocolina stessa è idrolizzata con formazione di colina ed acido succinico. Bisogna infine ricordare che la colina stessa ha un effetto sia pur debole sulla giunzione neuromuscolare (Hutter, 1952); è quindi possibile che, somministrando una quantità sufficiente di succinilcolina, ed in presenza di una deficienza nelle disponibilità di colina dell'organismo, il contenuto in colina del plasma salga ad un livello sufficiente a contribuire al blocco neuromuscolare.

Dal punto di vista pratico derivano due conclusioni: anzitutto le variazioni nel contenuto di esterasi del plasma possono influenzare considerevolmente la risposta ad una data dose di succinilcolina. In soggetti che avevano dimostrato una abnorme sensibilità verso di essa si sono riscontrati livelli bassi di colinesterasi; da alcuni dati, inoltre, risulta che l'iniezione di colinesterasi purificata può abbreviare la durata degli effetti della succinilcolina (Evans e coll., 1952). In secondo luogo, vi sono casi sporadici in cui l'azione della succinilcolina dura più a lungo del prevedibile, ed in questi casi bisogna considerare l'eventualità che gli effetti vengano prolungati ad opera dei prodotti di demolizione del farmaco.

Le affinità tra acetilcolina e succinilcolina possono anche dimostrarsi in un'altra condizione. Entrambe queste sostanze hanno azione stimolante sui gangli, facilmente dimostrabile, ad esempio, con aumenti della pressione arteriosa, che possono essere impediti mediante ganglioplegici (Somers, 1953; Collier e Macauley, 1953). In casi di somministrazione prolungata di succinilcolina, con conseguente presenza nel sangue di di- e mono-colina, è possibile osservare lenti aumenti temporanei della pressione sanguigna.

### c) **Il problema del blocco neuromuscolare "misto"**

I farmaci ad azione rilassante sul muscolo sono stati finora classificati come depolarizzanti o competitivi. Questo raggruppamento è forse troppo semplicistico per due ragioni. Da una parte si riscontra che farmaci competitivi, come la d-tubocurarina, possono (almeno in certe condizioni sperimentali) esercitare effetti stimolanti. D'altra parte i farmaci depolarizzanti possono talora comportarsi come agenti di blocco competitivi. Non è del tutto chiaro in quali condizioni ciò accada nè cosa in realtà avvenga. Ma è possi-

bile osservare il fenomeno nelle seguenti circostanze: 1) quando si somministrano, ad un animale oppure ad un paziente, sia un farmaco depolarizzante che un farmaco competitivo (come quando si dà la d-tubocurarina prima o dopo succinilcolina); 2) quando si dà un farmaco depolarizzante ad un miastenico; 3) quando l'azione del farmaco depolarizzante viene prolungata per un tempo molto lungo. Un ottimo esempio di questo effetto misto è l'azione su un ganglio della nicotina, la quale dapprima stimola e poi dà origine ad una condizione di vero antagonismo competitivo all'acetilcolina. Altri esempi ben noti si trovano tra i componenti affini all'adrenalina, alcuni dei quali, come l'ergotamina o l'emfetamina, prima di sviluppare una forma di antagonismo all'adrenalina ed ai composti adrenalino-simili, possono causare un aumento iniziale della pressione sanguigna. E' estremamente difficile potere districare i due processi opposti di eccitamento e di antagonismo prodotti da questi farmaci, ed è impossibile dire come poter prevedere quello che accade in ogni singolo caso. Dal punto di vista pratico, la conclusione forse più importante è che, pur essendo l'azione di un farmaco depolarizzante ordinariamente resistente agli anticolinesterasici, quando essa viene complicata nel modo suddetto e si abbia realmente bisogno di un antagonista (come, ad esempio, per un'apnea prolungata), vale la pena di usare con le dovute cautele un anticolinesterasico.

#### **d) Rapporti tra struttura chimica ed azione farmacologica**

Abbiamo iniziato questo articolo ricordando la formulazione precorrittrice di Crum Brown e Fraser, cioè che la trasformazione di un'ammina in sale quaternario le conferisce la capacità di paralizzare la trasmissione neuromuscolare; ciò si può oggi comprendere, almeno in parte, come conseguenza naturale dell'esistenza di un composto quaternario come mediatore. Ma nuovi problemi sono stati sollevati dalle nostre nuove conoscenze, in particolare dall'esistenza di una serie di composti come i derivati del metonio. Perché una catena decacarboniosa in questa serie dà origine ad un composto così attivo e specifico sulla giunzione neuromuscolare come il decametonio? E perché invece la catena esacarboniosa è tanto potente e specifica per il ganglio? Perché il decametonio è uno stimolante che imita l'acetilcolina alla placca terminale, mentre l'esametonio è un antagonista dell'acetilcolina sul ganglio? A cosa è dovuto che un rilassante muscolare provochi il blocco per depolarizzazione o per competizione? Non possiamo dare risposte a queste domande. Si ammette che la lunghezza della catena carboniosa in questione corrisponda in qualche modo alla distanza tra gruppi recettori nelle mem-



brane eccitabili della fibra muscolare o delle cellule gangliari e che quanto più complessa è la molecola tanto più è probabile che un farmaco sia agente di blocco piuttosto che di stimolo. Ma queste sono solamente ipotesi; one-stamente dobbiamo riconoscere che, pur avendo queste importanti correlazioni tra lunghezza della catena carbonica e potenza e tipo degli effetti un significato notevole circa la natura della membrana recettrice, tuttavia le nostre conoscenze biochimiche e biofisiche sulla membrana non ci permettono per ora alcuna illazione.

## 6. Conclusioni

Ci auguriamo che questo articolo possa aver messo in evidenza alcuni punti importanti in un campo più vasto di quello costituito dai soli derivati del metonio. Anzitutto deve essere chiaro quanto lo sviluppo delle nostre conoscenze sul loro meccanismo di azione sia stato aiutato dalla visione che oggi abbiamo della fisiologia della trasmissione gangliare e neuromuscolare. Se nulla avessimo conosciuto circa l'acetilcolina e la sua proprietà, gli effetti dei derivati del metonio sarebbero altrettanto misteriosi quanto quelli della morfina e della stricnina. Non si sbaglia affermando che la nostra ignoranza sul meccanismo di azione di queste due ultime sostanze sia dovuta all'ignoranza sui processi di trasmissione nel sistema nervoso centrale. In secondo luogo, si deve rilevare l'importanza di studiare un farmaco il più completamente possibile. Per la ricerca farmacologica e per un intelligente uso clinico del farmaco è indispensabile conoscere non soltanto l'azione principale del farmaco, ma anche le sue azioni secondarie, la sua specificità e le relazioni con composti simili. Senza questi dati gli esperimenti del farmacologo non sono conclusivi, ed il medico fa un uso errato del farmaco o trae deduzioni false dalle sue osservazioni. In terzo luogo, è opportuno notare il meccanismo farmacodinamico piuttosto semplice che si è dimostrato per composti che in un modo o nell'altro o imitano o antagonizzano il mediatore naturale (o entrambi). Su questo schema semplice, costruito secondo le proprietà delle differenti sinapsi e secondo la differente affinità dei vari composti per le varie sinapsi, si fonda tutto l'edificio farmacologico e terapeutico. Il lettore avrà infine notato che le relazioni tra struttura chimica ed effetti particolari dei vari composti non poterono esser previste a priori, ma dovettero essere desunte dall'osservazione e che i composti stessi furono individuati in gran parte fortuitamente. In tutto ciò vi è un elemento importante di vero e sarebbe errato dedurre, dal quadro abbastanza chiaro e coerente che oggi abbiamo di questi composti, che le ricerche su di essi si siano sviluppate in modo altrettanto razionale. Ci è così di stimolo e di conforto il pensiero che

i futuri progressi, specialmente quelli rivolti a chiarire i problemi connessi con il sistema nervoso centrale e la natura dei recettori dei farmaci, saranno anch'essi non previsti e, in un primo momento, misconosciuti.

W. D. M. PATON, M. A., B. M.

Professor of Pharmacology - Royal  
College of Surgeons - Londra

### Bibliografia

1. ACHESON G. H. e MOE G. K. . . . . 1946. J. Pharmacol., **87**, 220.
2. BOVET D., BOVET-NITTI F., GUARINO S.,  
LONGO V. G. e MAROTTA M. . . . . 1949. R. C. Ist. Sup. San., **12**, 106.
3. BOVET D., COURVOISIER S., DUCROT R.  
e HORCLOIS R. . . . . 1946. C. R. Acad. Sci., **223**, 597.
4. BOVET D., COURVOISIER S., DUCROT R.  
e HORCLOIS R. . . . . 1947. C. R. Acad. Sci., **224**, 1733.
5. BOVET D., DEPIERRE F. e DE LA-  
STRANGE Y. . . . . 1947. C. R. Acad. Sci., **225**, 74.
6. BOYD J. D. e MONRO P. A. G. . . . . 1949. Lancet, **ii**, 892.
7. BRISCOE G. . . . . 1938. J. Physiol., **93**, 194.
8. BROWN G. L. . . . . 1937. Physiol. Rev., **17**, 485.
9. BURN J. H. e DALE H. H. . . . . 1914. J. Pharmacol., **6**, 417.
10. BURNS B. D. e PATON W. D. M. . . . . 1951. J. Physiol., **115**, 41.
11. BUTTLE G. A. H. e ZAIMIS E. J. . . . . 1949. J. Pharm. e Pharmacol., **1**, 991.
12. CASTILLO J. C. e DE BEER E. J. . . . . 1950. J. Pharmacol., **98**, 5; **99**, 458.
13. COLLIER H. O. J. e MACAULEY B. . . . . 1953. Brit. Med. J., **1**, 1279.
14. CRUM BROWN A. e FRASER T. R. . . . . 1868. Trans. Roy. Soc. Edinb., **25**, 151, 693.
15. DALE H. H. . . . . 1914. J. Pharmacol., **6**, 147.
16. EVANS F. T., GRAY P. W. S., LEHMANN  
H. e SILK E. . . . . 1952. Lancet, **i**, 1229.
17. FOLDES F. F. e NORTON S. . . . . 1954. Brit. J. Pharmacol., **9**, 385.
18. FRASER P. J. . . . . 1954. Brit. J. Pharmacol., **9**, 429.
19. HARRINGTON M. . . . . 1953. Clin. Sci., **12**, 185.
20. HUNT R. e TAVEAU R. M. . . . . 1911. Public Health and Marine Hospital Service  
Washington. - Hyg. Lab. Bull., **73**, 1.
21. HUTTER O. F. . . . . 1952. J. Physiol., **117**, 241.
22. KING H. . . . . 1935-1947. J. Chem. Soc., pag. 1381 (1935); pagina  
936 (1947).
23. LANGLEY J. N. . . . . 1907-1909. J. Physiol., **36**, 347, **37**, 165; **38**, 285; **39**,  
235.
24. LANGLEY J. N. e DICKINSON W. L. . . . . 1890. Proc. Roy. Soc., **47**, 379.



25. MOHANTY J. K. . . . . 1954. Nature, **174**, 184.
26. MORRISON B. . . . . 1953. Brit. Med. J. **1**, 1291.
27. MORRISON B. e FATON W. D. M. . 1953. Brit. Med. J. **1**, 1299.
28. PATON W. D. M. . . . . 1953a **The Principles of Ganglionic Block - The Scientific Basis of Medicine**, vol. II, pag. 139-164. Ed. Athlone Press, Londra.
29. PATON W. D. M. . . . . 1953a Anaesthesia, **8**, 151.
30. PATON W. D. M. e PERRY W. L. M. . 1953. J. Physiol., **119**, 43.
31. PATON W. D. M. e ZAIMIS E. J. . . 1949. Brit. J. Pharmacol., **4**, 381.
32. PATON W. D. M. e ZAIMIS E. J. . . 1951. Brit. J. Pharmacol., **6**, 155.
33. PATON W. D. M. e ZAIMIS E. J. . . 1952. Pharmacol. Rev., **4**, 219.
34. SOMERS G. F. . . . . 1953. Brit. J. Pharmacol., **8**, 19.
35. THESLEFF S. . . . . 1952. Acta Physiol., Scand., **27** (suppl.), 99.
36. WALKER J. . . . . 1950. J. Chem. Soc., **44**, 193.
37. ZAIMIS E. J. . . . . 1951. J. Physiol., **112**, 176.











